

616.9362  
SYA  
h c1

**HUBUNGAN DEFISIENSI GLUCOSE-6- PHOSPHATE  
DEHYDROGENASE (G-6-PD) DENGAN KEPADATAN  
PARASIT MALARIA PADA ANAK USIA SEKOLAH  
DI DAERAH ENDEMIS MALARIA**

**RIZA SYAHYUNI**

**TESIS**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

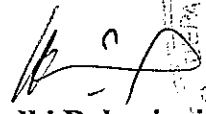
**2003**

**Penelitian ini dilakukan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh sebutan  
Dokter Spesialis Anak**

**HASIL DAN ISI PENELITIAN INI MERUPAKAN HAK MILIK  
BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**


**Disetujui untuk diajukan  
Semarang, Desember 2003**

**Ketua bagian IKA FK UNDIP/  
SMF Kes. Anak RSUP dr. Kariadi**

  
**Kamilah Budhi Raharjani , dr, SpAK**  
**NIP 130 354 868**



**KPS PPDS I IKA FK UNDIP/  
RSUP dr. Kariadi Semarang**

  
**Hendriani Selina , dr, SpA MARS**  
**NIP. 140 090 543**

## HALAMAN PENGESAHAN

1. Judul Penelitian : Hubungan defisiensi G6PD dengan kepadatan parasit malaria pada anak usia sekolah di daerah endemis malaria
2. Ruang Lingkup : Kabupaten Dati II Sumba Timur, Propinsi Nusa Tenggara Timur
3. Pelaksana Penelitian
- a. Nama Peneliti : Riza Syahyuni, dr
  - b. NIP : 140 328 334
  - c. Pangkat/Gol : dokter Pratama Madya / IIIB
  - d. Jabatan : peserta PPDS I IKA FK UNDIP/RSDK Semarang
  - e. Tempat penelitian : Kabupaten Sumba Timur, Propinsi Nusa Tenggara Timur.
  - f. Pembimbing Penelitian : Moedrik Tamam ,dr, SpAK  
P.W. Irawan MSc, dr, SpAK  
Prof. DR. Ag. Soemantri , dr, SpAK
5. Lama Penelitian : 6 (enam) bulan
6. Biaya Penelitian : biaya sendiri & bantuan pembimbing

Semarang, Agustus 2003

Peneliti

Riza Syahyuni, dr

NIP. 140 328 334

Disetujui oleh :

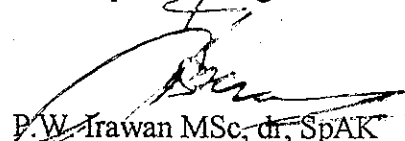
Pembimbing I



Moedrik Tamam, dr, SpAK

NIP. 140 096 223

pembimbing II



P.W. Irawan MSc, dr, SpAK

NIP. 140 119 299

Pembimbing III



Prof. DR. Ag. Soemantri, dr, SpAK

NIP. 130 237 480

## PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa karena berkat segala rahmatNYA maka penulis dapat menyelesaikan Laporan Penelitian yang berjudul **Hubungan defisiensi G6PD dengan kepadatan parasit malaria pada anak usia sekolah di daerah endemis malaria di Kabupaten Sumba Timur Propinsi Nusa Tenggara Timur**. Laporan Penelitian ini merupakan salah satu syarat yang harus dipenuhi dalam menempuh pendidikan PPDS-1 di Bagian IKA UNDIP / SMF bagian Kesehatan Anak RSUP dr. Kariadi Semarang.

Dalam penulisan laporan penelitian ini penulis telah memperoleh banyak bantuan yang tak ternilai dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini kami dengan rendah hati mengucapkan terima kasih yang setulusnya kepada dr. Moedrik Tamam SpAK sebagai pembimbing utama, dan dr. P.W. Irawan, MSc, SpAK, serta Prof. DR. Ag. Soemantri, dr, SpAK sebagai pembimbing pendamping yang telah dengan sabar dan tulus hati telah memberikan banyak petunjuk, koreksi dan perbaikan, sehingga kami dapat menyelesaikan penyusunan laporan penelitian ini.

Pada kesempatan ini kami sampaikan ucapan terima kasih berbagai pihak yang mendukung pelaksanaan penelitian ini, pertama kali saya mengucapkan terima kasih kepada Prof. Ir. Eko Budihardjo, MSc, selaku Rektor UNDIP periode 1998 sampai sekarang, yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis-1 dalam bidang IKA FK Universitas Diponegoro.

Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada Dr. Anggoro DB Sachro, DTM&H, SpAK selaku Dekan FK UNDIP periode 1996-2002 dan Kepada Dr, Kabul Rahman SpKK, selaku Dekan FK UNDIP periode 2002 sampai sekarang, yang telah memberi kesempatan kami mengikuti PPDS-1 di bagian SMF Kesehatan Anak.

Kami juga menyampaikan terima kasih kepada Dr. Sulaeman, SpA, MMR, Mkes, selaku Direktur RSUP dr. Kariadi Semarang periode 1996-2000 dan Dr. Gatot Suharto, MMR, Mkes, selaku Direktur RSUP dr. Kariadi Semarang periode 2000 sampai sekarang, yang telah memberi kesempatan kepada peneliti mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP dr. Kariadi Semarang.

Juga kami sampaikan terima kasih kepada DR. Dr. Harsoyo Notoatmodjo, DTM&H, SpAK, selaku ketua bagian/SMF Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang periode 1997-2000 dan Dr. Kamilah Budi Rahardjani, SpAK, selaku ketua bagian/SMF Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang periode 2000 sampai sekarang, yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 di bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi dan juga bimbingan serta petunjuk selama peneliti mengikuti pendidikan.

Demikian pula kepada Dr. Kamilah Budi Rahardjani, SpAK, selaku ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis-1 bagian/SMF Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang periode 1997-2000 dan Dr. Hendriani Selina, MARS SpA, selaku ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis-1 bagian/SMF Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang periode 2000 sampai sekarang, kami mengucapkan terima kasih atas bimbingan dan petunjuk serta limpahan ilmu selama mengikuti pendidikan.

Ucapkan terima kasih juga kami sampaikan kepada :

1. Bapak dr. Matius SpB, selaku Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Dati II Sumba Timur yang telah memberikan izin dan kemudahan menyelesaikan tugas lapangan.
2. Kepala Seksi dan staf seksi P2M Dinas Kesehatan Kabupaten Sumba Timur, atas kerjasama dan bantuan yang diberikan sampai selesai penulisan laporan penelitian.

3. Ibu Kepala Puskesmas melolo, Bapak Kepala Puskesmas Waingapu dan Kambaniru, beserta staf yang telah banyak membantu jalannya penelitian.
4. Prof. Ishida dan Makiko Sekiyama dari Department of Human Ecology school of International Health Graduate school of Medical Sciences the University of Tokyo, yang telah membantu penyediaan fasilitas untuk pemeriksaan kadar enzim G6PD dengan metode Formazan ring.
5. Rekan-rekan tercinta, dr Saefudin zuhri, dr Adi kusumadi, dr Oka Nurjaya dan dr Agus Saptanto, dan teman satu angkatan dr. Rini Pratiwi, dr Susanto Nugroho, dr Retno Murti Laila, yang telah bersama-sama saling membantu dalam jalannya penelitian dan selama penulisan laporan penelitian.
6. Kepada Ayahanda dan ibunda beserta Istri dan ananda tercinta sebagai sumber motivasi dan atas segala pengorbanan, kesabaran dan dorongan dan pengertian yang diberikan selama penulis mengikuti pendidikan PPDS-1

Kami menyadari bahwa laporan penelitian ini masih jauh dari sempurna, maka kami mengharapkan saran dan kritik yang membangun untuk penyempurnaan penulisan laporan penelitian ini. Kami berharap dengan segala kekurangan yang ada, mudah-mudahan laporan penelitian ini dapat bermanfaat bagi semua pihak. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa dan Penyangkal melimpahkan berkatNYA kepada kita semua, Amin.

Semarang, Juni 2003

Dr. Riza Syahyuni

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
PRAKATA .....	iv
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
ABSTRAK.....	xi
BAB I. PENDAHULUAN	
1. Latar Belakang .....	1
2. Perumusan Masalah .....	8
3. Masalah Penelitian .....	8
4. Tujuan Penelitian .....	9
5. Manfaat Penelitian .....	9
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
a. Defisiensi G6PD	
1. Batasan .....	10
2. Angka kejadian dan Epidemiologi .....	10
3. Genetika enzim G6PD .....	11
4. Biologi molekuler G6PD.....	12
5. Biokimia Enzim G6PD .....	15
6. Diagnosis defisiensi G6PD .....	21
7. Test Diagnostik defisiensi G6PD .....	22
8. Varian molekuler defisiensi G6PD .....	24
9. Pengelolaan Defisiensi G6PD .....	24
10. Malaria .....	25
11. Hubungan defisiensi G6PD dan Malaria .....	33
b. Kerangka Teori .....	36
c. Kerangka konsep .....	37
d. Hipotesis .....	37

### BAB III. BAHAN DAN CARA PENELITIAN

a. Rancangan penelitian.....	38
b. Alur Penelitian.....	38
c. Lokasi penelitian .....	38
d. Waktu penelitian .....	38
e. Populasi dan Besar sampel peneliian.....	39
f. Kriteria Inklusi dan Ekslusi.....	39
g. Penggumpulan Data.....	40
h. Bahan dan Cara .....	40
i. Definisi operasional .....	42
j. Analisa data.....	42
k. Keterbatasan penelitian .....	43

### BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Hasil penelitian .....	44
* Gambaran deskriptif sampel .....	44
* Analisa Hasil penelitian.....	47
b. Pembahasan .....	56

### BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....63

### DAFTAR PUSTAKA.....65

### LAMPIRAN-LAMPIRAN

1. Kuesioner
2. Data Penelitian
3. Peta Wilayah Kabupaten Sumba Timur, Nusa Tenggara Timur
4. Foto kegiatan



## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kasus Malaria , AMI, SPR, Kab. Sumba Timur tahun 1998 s/d 2001.....	4
Tabel 2. Distribusi kasus malaria menurut puskesmas di Kabupaten sumba Timur.dari tahun 1997 - 2001.....	5
Tabel 3. Insiden defisiensi G6PD dalam prosentase .....	11
Tabel 4. Varian G-6-PD (Juni 1992) (sumber Beutler 1993):.....	14
Tabel 5. Beberapa tipe varian defisiensi G6PD pada populasi Asia Tenggara.....	15
Tabel 6. Annual malaria incidence dan slide positive rate di Luar Jawa-Bali 1997.....	24
Tabel 7. Distribusi hasil pemeriksaan G6PD berdasar Jenis kelamin .....	48
Tabel 8. Distribusi hasil pemeriksaan G6PD berdasar Asal suku sampel.....	48
Tabel 9. Distribusi hasil pemeriksaan G6PD berdasar Status gizi .....	49
Tabel 10. Distribusi hasil pemeriksaan G6PD berdasar Kadar hemoglobin. ....	49
Tabel 11. Distribusi hasil pemeriksaan G6PD berdasar Pemeriksaan kromosom.....	50
Tabel 12. Distribusi hasil pemeriksaan G6PD berdasar adanya plasmodium pada SD.....	51
Tabel 13. Distribusi pemeriksaan kepadatan malaria berdasar asal suku sampel.....	52
Tabel 14. Distribusi pemeriksaan kepadatan malaria berdasar Status gizi.....	52
Tabel 15. Distribusi pemeriksaan kepadatan malaria berdasar pemeriksaan kromosom.....	52
Tabel 16. Distribusi kepadatan malaria berdasar Kadar Hemoglobin.....	53
Tabel 16. Distribusi kepadatan malaria berdasar Kadar Hemoglobin.....	53
Tabel 17. Distribusi Hubungan Hasil pemeriksaan G6PD dengan kepadatan malaria .....	55

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Distribusi endemisitas daerah malaria di Kab. Sumba Timur Th 1998 s/d 2001...	4
Gambar 2. Kasus malaria per golongan umur di Kab. Sumba Timur Tahun 1998 s/d 2002....	5
Gambar 3. Pola musim penularan penyakit malaria di Kab. Sumba Timur Th 1997s/d 2001...	6
Gambar 4. Siklus Embden-Meyer Hoff dalam eritrosit.....	13
Gambar 5. Detil Hexose monophosphatase proses reduksi radikal O <sub>2</sub> (G6PD).....	17
Gambar 6. Proporsi sample berdasar jenis kelamin.....	44
Gambar 7. Proporsi asal suku berdasar jenis kelamin.....	45
Gambar 8. Proporsi anemia dan non anemi berdasar jenis kelamin.....	45
Gambar 9. Proporsi status gizi sample berdasar jenis kelamin .....	46
Gambar 10. Status gizi berdasar anemi dan non anemia.....	46
Gambar 11. Gambaran anemia berdasar ukuran MCV dan MCHC.....	46
Gambar 12. Hasil pemeriksaan kepadatan malaria berdasar status G6PD .....	54

# Hubungan defisiensi Glukosa-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) dengan kepadatan parasit malaria pada anak usia sekolah di daerah endemis malaria

Riza Syahyuni, Moedrik Tamam, P.W Irawan, Agustinus Soemantri

## Abstrak

**Latar Belakang :** Defisiensi Glukosa-6-Phosphate Dehidrogenase (G6PD) merupakan kelainan diturunkan secara *x-linked recessive*. Enzim G6PD diperlukan untuk mencegah hemolisis eritrosit akibat stres oksidan. Individu defisiensi G6PD akan mengalami episode hemolisis bila terpapar stres oksidan. Beratnya defisiensi G6PD bervariasi diantara kelompok etnis / ras dan telah diketahui lebih dari 400 varian G6PD. Di Indonesia insidennya diperkirakan antara 1–14 %. Studi Luzzato 1969 menunjukkan prevalensi defisiensi G6PD di daerah endemis malaria lebih tinggi dibanding di daerah non endemis malaria. Diduga sel eritrosit individu defisiensi G6PD mempunyai kemampuan selektif melindungi terhadap infeksi *P. falsifarum*. Studi *in vitro* menunjukkan invasi *P. falsifarum* pada sel eritrosit dengan defisiensi G6PD adalah normal, tetapi pertumbuhan intraseluler (terutama schizogoni) terganggu. Kabupaten Sumba Timur propinsi Nusa Tenggara Timur merupakan daerah endemis malaria dimana menurut stratifikasi tahun 2001 dari 139 desa, 106 desa merupakan daerah *High Incidence Area* (HIA).

**Tujuan :** mengetahui proporsi defisiensi G6PD pada anak usia sekolah dan mengetahui hubungan antara defisiensi G6PD dengan kepadatan parasit malaria pada anak usia sekolah di daerah studi.

**Metodelogi Penelitian :** studi belah lintang. Subyek penelitian adalah anak usia sekolah di Kabupaten Sumba Timur. Pengumpulan data dilakukan dengan kuesioner dan pengambilan sampel darah, yang dilakukan sediaan darah hapus tebal dan tipis dengan pengecatan giemsa untuk memeriksa parasit dan kepadatan malaria serta tetesan darah pada kertas disk untuk pemeriksaan skrining defisiensi G6PD dengan metode *formazan ring*. Analisa data menggunakan regresi logistik untuk menentukan ada tidaknya hubungan antara variabel (bermakna  $p < 0.05$ )

**Hasil Penelitian :** telah diperiksa 210 sampel yang terdiri 117 anak perempuan dan 93 anak laki-laki, dimana 135 anak berasal dari suku sumba dan 75 anak berasal dari suku non sumba. Ditemukan 19 anak (9,3%) yang mengalami defisiensi G6PD, yang termasuk didalamnya 8 anak laki-laki. Terdapat 22 anak (10,5%) positif malaria, dimana 7 anak (3,3%) defisiensi G6PD sediaan darahnya positif malaria. Kepadatan malaria tinggi ditemukan pada 12 anak (5,7%), dimana termasuk didalamnya 4 anak (1,9%) defisiensi G6PD. Individu defisiensi G6PD menunjukkan kepadatan malaria lebih rendah dibanding individu G6PD borderline atau G6PD normal, hubungan tersebut signifikan bermakna  $p = 0.008$ , *Prevalence Ratio* (PR) : 6.057, *confidence interval* (CI) 95 % : 1.590 – 23.079.

**Kesimpulan :** proporsi defisiensi G6PD pada anak usia sekolah di Kabupaten Sumba Timur adalah 9,3%, sesuai dengan perkiraan bahwa insidennya di Indonesia adalah 1 – 14 %. Proporsi malaria positif pada sediaan darah anak usia sekolah di Kabupaten Sumba Timur adalah 10,5%. Ditemukan bahwa individu dengan defisiensi G6PD berhubungan bermakna dengan kepadatan malaria.

**Kata kunci:** defisiensi G6PD, malaria, kepadatan malaria

# Glucose – 6 – Phosphate Dehydrogenase deficiency during school children in malaria endemic area

( Case study in East Sumba district , East – Nusa Tenggara )

## Abstract

**Background :** Glucose – 6 - Phosphate Dehydrogenase Defficiency ( G6PD ) is a certain inherited disorders and the mode of inheritance is X-linked ressesive. Enzyme G6PD is needed to avoid the hemolytic anemia following oxygen stress. G6PD defficiency individuals usually have an hemolytic episode after oxygen stress exposure. The severity of G6PD defficiency is differ in various ethnic group, and there would be more than 4,000 G6PD varian. The reported incidence approximately 1% to 14% in Indonesia. Luzzato studies (1969) showed the prevalens of G6PD defficiency in malaria endemic area compared with non endemic area. Erythrocyte cell in G6PD defficiency persons suspected have the capability to protect them from *P. falciparum* infection. In vitro, they described that invasion of *P. falciparum* into erythrocyte suffer from G6PD defficiency is normal, but the intracellular growth schizogoni form is abnormal. East Sumba district – East Nusa Tenggara province considered as malaria endemic area, shown by stratification of 2001 with 106 villages out from 139 were area with “High Incidence Area”.

**Objective :** to determine the proportion of G6PD defficiency among school children and the correlation between G6PD defficiency in childhood to parasit malaria density in study area.

## Methods

A cross sectional studies. Subject is school age children in East Sumba district. Data collected from quesoner and blood samples, using thick and thin blood smear with giemsa staining to detect the parasit and malaria density, also blood dropped at disc paper to screens G6PD defficiency using formazan ring method. Analysis data was performed using *regression logistic* to determine relation between variabels (significant  $p < 0.05$ )

## Results

There were 210 samples included in the study ( 117 girls and 93 boys ), which 135 children originate from Sumba and 75 children non Sumba. G6PD defficiency were found in 19 children ( 9,3% ); 8 of them were boys. Twenty two children ( 10,5% ) had positive malaria, which 7 ( 3,3% ) children of them were G6PD defficiency. High malaria density was found at 12 children ( 5,7% ), 4 ( 1,9% ) of them were G6PD defficiency. Children with G6PD defficiency showed lower malaria density compare borderline G6PD or normal, which showed significant correlation ( $p = 0.008$ , PR : 6.057, CI 95 % : 1.590 – 23.079).

## Conclusion :

The proportion of G6PD defficiency at school age children in East Sumba district is 9,3%, consistent with the incidence in Indonesia which is 1 – 14 %. The proportion of positive malaria test of blood sampling in school age children from East Sumba district is 10,5%. The density of malaria with G6PD defficiency which showed significant correlation.

**Key word :** G6PD defficiency, malaria, malaria density malaria

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1. LATAR BELAKANG

Defisiensi Glukosa-6-Phosphate Dehidrogenase selanjutnya disebut G6PD merupakan kelainan yang diturunkan (*x-linked recessive*), defisiensi tersebut menyebabkan ketidak stabilan atau adanya enzim yang abnormal, akibat keadaan ini eritrosit tidak stabil untuk menyediakan NADPH yang cukup untuk mempertahankan penurunan glutathion. Enzim ini diperlukan untuk mencegah hemolisis eritrosit dari stres oksidan. Oleh sebab itu individu defisiensi G6PD tidak mengalami hemolisis kronik tetapi akan mengalami episode hemolisis bila terpapar obat oksidan terutama obat antimalaria dan antibiotika sulfonamid atau infeksi atau diet kacang *Fava* <sup>(1,2)</sup>.

Beratnya defisiensi G6PD bervariasi di antara kelompok etnis dan atau ras dan telah diketahui lebih dari 400 dan gambaran khas varian G6PD <sup>(1,3)</sup>.

Malaria merupakan penyakit endemis yang di jumpai di seluruh dunia, terutama di daerah tropis. Penularan malaria terjadi melalui : 1). gigitan nyamuk anopheles, 2). secara kongenital melalui transplacenta ibu hamil kepada janinnya, 3). transfusi darah atau 4). jarum yang terkontaminasi plasmodium <sup>(4)</sup>.

Penemuan hubungan antara distribusi G6PD di seluruh dunia dan plasmodium falsifarum mendorong timbulnya Hipotesis malaria 30 tahun yang lalu, sehingga dilakukan beberapa studi epidemiologi malaria khusus pada defisiensi G6PD. Diduga sel eritrosit individu defisiensi G6PD mempunyai kemampuan selektif melindungi terhadap infeksi *P. falsifarum*. Studi in vitro menunjukkan invasi *P. falsifarum* pada sel eritrosit dengan defisiensi G6PD adalah normal, tetapi pertumbuhan intraseluler

(terutama schizogoni) terganggu. Hal ini menjelaskan kenapa pada genetik mosaik relatif terlindung sedangkan hemizygot tidak. Di Indonesia malaria tetap endemis sedangkan pengobatan radikal dengan menggunakan obat malaria sangat penting dalam mengobati penderita, tetapi beberapa obat tersebut dapat mencetuskan terjadinya anemia hemolitik pada individu defisiensi G6PD. Studi Luzzato 1969 menunjukkan prevalensi defisiensi G6PD di daerah endemis malaria lebih tinggi dibanding di daerah non endemis malaria <sup>(5)</sup> .

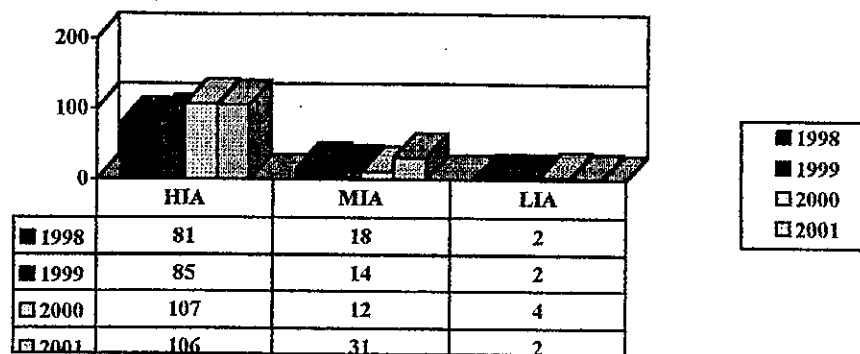
Menurut Depkes RI 1995, di Indonesia penanganan dan pengendalian penyakit Malaria lebih diarahkan kepada *biological control* dan pemberian peptisida pada tempat perindukan vektor, yang sangat erat memberikan kontribusi terhadap penularan penyakit. Kegiatan ini dilakukan dalam program GEBRAK (gerakan pemberantasan kembali) malaria yang telah dicanangkan pada tahun 1999. Kegiatan ini lebih difokuskan pada daerah endemis malaria di Luar Jawa-bali, termasuk Kabupaten Sumba Timur, Propinsi Nusa Tenggara Timur yang merupakan daerah endemik malaria. (Dinas Kesehatan Kab. Sumba Timur, 2002).

Kabupaten Sumba Timur merupakan salah satu Kabupaten di antara 13 Kabupaten di Propinsi Nusa Tenggara Timur dengan luas wilayah 7000,5 km<sup>2</sup>, dengan batas wilayah sebagai berikut : sebelah utara dengan selat Sumba, selatan dengan lautan Indonesia, Timur dengan laut Sabu dan Barat dengan Kabupaten Sumba Barat. Secara geografis Kabupaten Sumba Timur, NTT terletak antara 199,45 bujur Timur dan 120,52 bujur Barat, serta 9,6 - 10,20 lintang Selatan. Terdapat 4 buah pulau yaitu pulau Sumba bagian Timur, Pulau Salura, Pulau Mengkudu dan Pulau Kotak. Pulau mengkudu dan Pulau Kotak sampai saat ini tidak ada

penghuninya. Di Kabupaten Sumba Timur terdapat 15 Kecamatan dengan 139 Desa / Kelurahan. Data tahun 2001 menunjukkan 106 Desa HIA (daerah endemis tinggi, < 50 per mil), 31 desa MIA (daerah endemis sedang, 50-170 per mil, dan 2 Desa LIA (daerah endemis rendah, > 170 per mil). (Dinas Kesehatan Sumba Timur 2001).

Berdasar data Biro statistik tahun 2001, jumlah penduduk 183.498 jiwa terdiri dari 93.041 laki-laki dan 90.457 perempuan dengan rasio penduduk laki-laki dan perempuan adalah 1 : 0,97. Kepadatan penduduk rata-rata 26,2 jiwa / km<sup>2</sup>. Jumlah rumah yang ditempati adalah 31.077 rumah. Perbandingan jumlah KK dengan jumlah rumah, maka dalam satu kepadatan penghuni rumah sebanyak 6 orang. Ratio beban tanggungan penduduk adalah 71,8 %. Hal ini menunjukkan bahwa penduduk produktif hanya 28,2 % karena sebagian besar penduduk Kabupaten Sumba Barat adalah anak-anak < 15 tahun dan usia lanjut. Tingkat pendidikan penduduk berusia 5 tahun ke atas, SD 41,13 %, SLTP 7,99 %, SMU 6,42 %, perguruan tinggi 0,8 %.

Hasil stratifikasi daerah malaria di Kab. Sumba timur tahun 2001, sejak tahun 1998, dari 101 desa di seluruh Kabupaten Sumba Timur, 81 desa merupakan endemis tinggi (HIA, *High Incidence area* < 50 per mil) dan 18 desa merupakan endemis sedang (MIA, *Medium incidence area* 50 – 170 per mil) dan hanya 2 desa yang merupakan endemis kurang (LIA, *Low incidence area* > 170 per mil). Pada tahun 1999, dari 101 desa 85 desa termasuk HIA, 14 desa MIA dan 2 desa LIA. Pada tahun 2000, dari 123 desa, 107 desa termasuk HIA, 12 desa MIA dan 4 desa LIA. Pada tahun 2001, dari 139 desa, 106 desa termasuk HIA, 31 desa MIA dan hanya 2 desa yang termasuk LIA (Dinas Kesehatan Kab. Sumba Timur, 2002). (gambar.1)



GAMBAR 1. DISTRIBUSI ENDEMISITAS DAERAH MALARIA DI KABUPATEN SUMBA TIMUR TAHUN 1998 s/d 2001

Di Kabupaten Sumba Timur, malaria merupakan penyakit endemis dan masih merupakan masalah kesehatan masyarakat. Hal ini berdasarkan jumlah kasus malaria dari tahun 1998 - 2001 mengalami peningkatan, dari jumlah kasus 48.576 tahun 1998 menjadi 73.565 tahun 2001. Pada tahun 2001, dari 178.697 jumlah penduduk pemeriksaan sedian darah positif malaria 5.489 kasus, dengan proporsi parasit : malaria Falcifarum 2050 kasus, malaria vivax 3427 kasus dan mixed 12 kasus (sumber Dinkes Sumba Timur 2002). (tabel 5 dan gambar 2)

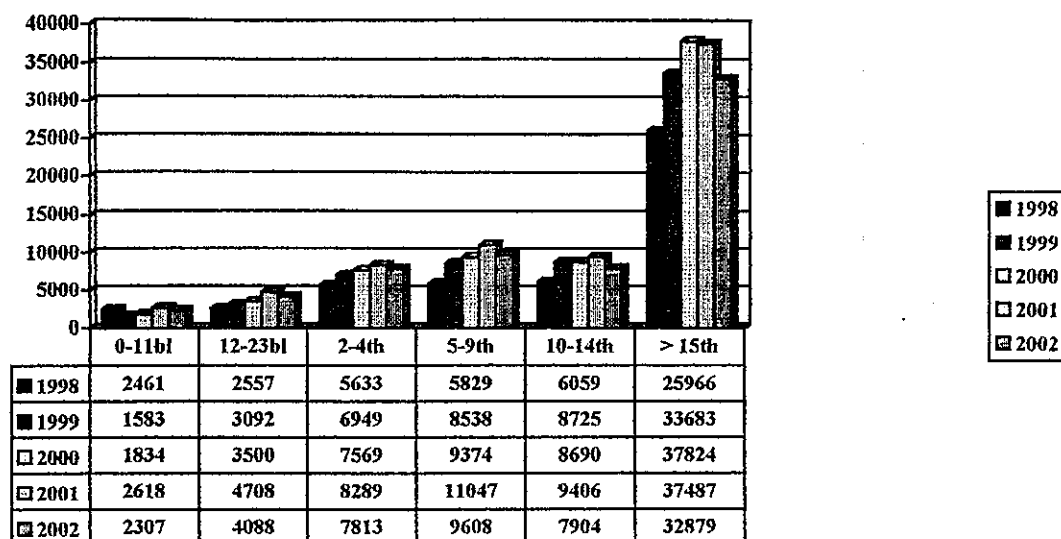
Distribusi angka kesakitan malaria tahun 2001 berdasar Annual Malaria rate (AMI) dari tahun 1997 – 2001 adalah sebagai berikut :

TABEL 1. KASUS MALARIA, AMI, SPR KAB. SUMBA TIMUR TAHUN 1998 s/d 2002

Tahun	Jml pdkk	Jml kasus	Jml SD	Jml (+)	Spesies						AMI	SPR
					PF	%	PV	%	Mix	%		
1998	174914	48576	6741	3486	1128	16	2358	34	0	0	277,7	51,7
1999	174914	62291	7567	3548	1564	20	1940	25	44	0,6	356,3	46,9
2000	178697	69477	8835	4640	2225	25	2412	27	3	0,03	388,8	52,5
2001	178697	73565	9447	5489	2050	21	3427	36	12	0,12	411,7	58,1
2002	190216	64846	7925	4334	1188	14	2642	33	1	0,01	340,9	

Sumber Dinkes Dati II Kab. Sumba Timur 2002





GAMBAR 2. KASUS MALARIA PER GOLONGAN UMUR DI KABUPATEN SUMBA TIMUR TAHUN 1998 s/d 2002

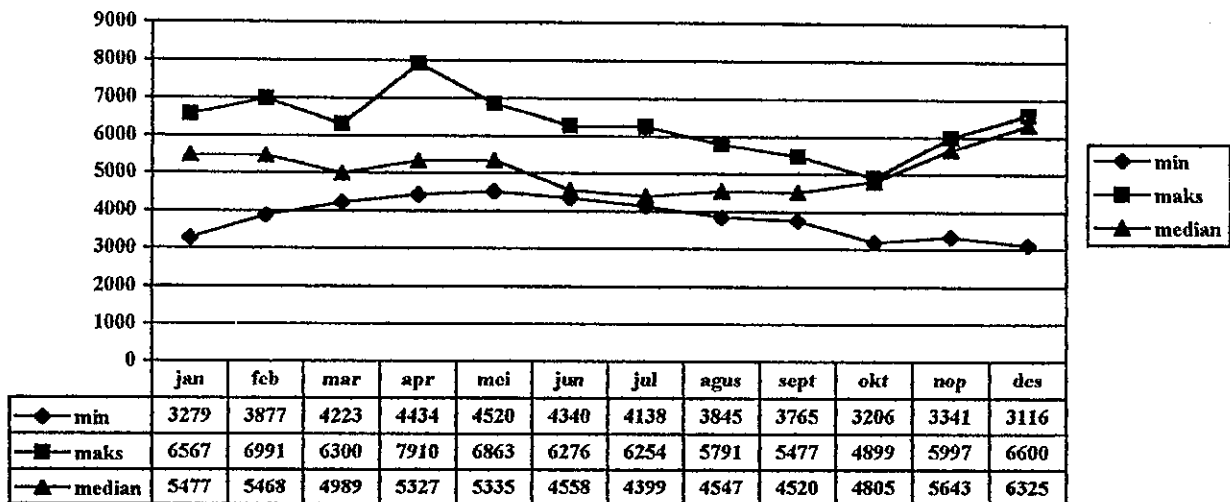
TABEL 2. DISTRIBUSI KASUS MALARIA MENURUT PUSKESMAS DI KAB.

SUMBA TIMUR DARI TAHUN 1997 - 2001

No	Puskesmas	Annual Malaria Incidence				
		1997	1998	1999	2000	2001
1.	Waingapu	47,7	106,1	170,6	157,7	176,6
2.	Kambaniru	198,5	196,9	203,2	266,3	419,1
3.	Kawanguru	131,4	178,2	308,7	410,7	368,8
4.	Kataka	105,9	268,6	315,8	418,1	159,9
5.	Melolo	254,9	363,8	425,2	540,6	438
6.	Mangili	203,3	348,4	478,7	494,5	626,7
7.	Baing	645,7	649,5	768,2	819,8	814,8
8.	Kananggar	347,3	323,2	491,9	486,7	498,1
9.	Tanarara	209,6	242,2	369,9	361,5	326,5
10.	Nggongi	379,7	334,6	370,1	356,1	354,5
11.	Lailunggi	259	316,2	485	520,4	655,6
12.	Malahar	283,2	509,2	451,7	449,8	453,9
13.	Kombapari	132,3	302	384,9	311	316,2
14.	Lewa	312,6	336,5	362,5	363	426,2
15.	Rambangaru	235,5	315,5	341,5	387,1	565,1
16.	Tanaraing					754

Sumber : profil kesehatan kabupaten Sumba Timur, 2002

Berdasar data bulanan rata-rata positif malaria di kabupaten Sumba Timur tahun 1997 – 2001 adalah Januari 5477 kasus, Februari 5468 kasus, Maret 4989 kasus, April 5327 kasus, Mei 5335 kasus, Juni 4558 kasus, Juli 4399 kasus, Agustus 4547 kasus, September 4520 kasus, Oktober 4805 kasus, Nopember 5643 kasus dan Desember 6325 kasus. (DinKes Sumba Timur, 2002). (gambar 3.)



GAMBAR 3. POLA MUSIM PENULARAN PENYAKIT MALARIA DI KAB. SUMBA TIMUR TAHUN 1997 s/d 2001

Malaria di masyarakat dibedakan sebagai endemik atau epidemik. Endemik bila insidennya menetap untuk waktu yang lama. Berdasarkan *spleen rate*/SR pada kelompok usia 2 – 9 tahun, endemisitas malaria di suatu daerah diklasifikasikan sebagai berikut : 1) hipoendemik bila SR 10 %, 2) mesoendemik bila SR 11 - 50 %, 3) hiperendemik bila SR 50 % dan 4) holoendemik bila SR 75 % dengan SR pada orang dewasa 25 %, ( SR orang dewasa lebih rendah karena imunitas tinggi yang disebabkan transmisi tinggi sepanjang tahun). Epidemi / kejadian luar biasa (KLB) adalah peningkatan jumlah penderita / kematian karena malaria secara statistik

bermakna bila dibanding waktu sebelumnya (periode 3 tahun yang lalu). Faktor penyebab epidemi / KLB malaria adalah : 1) meningkatnya kerentanan penduduk karena perpindahan penduduk yang tidak imun ke daerah endemik, 2) meningkatnya reservoir (penderita yang infeksi), 3) meningkatnya jumlah dan umur dari vektor penularan karena perubahan iklim / lingkungan / karena menurunnya jumlah ternak sehingga nyamuk zoofilik menjadi antropofilik dan 4) meningkatnya efektifitas vektor setempat dalam menularkan malaria. Infeksi relaps adalah kasus rekrudesensi (kambuh dalam 8 minggu) atau rekurensi (kambuh dalam > 24 minggu). Penggolongan lain menurut Mac-Donald adalah *stable* dan *unstable* malaria. Malaria *stable* apabila transmisi di daerah tersebut tinggi tanpa fluktuasi selama bertahun-tahun, sedangkan malaria *unstable* apabila fluktuasi transmisi dari tahun ke tahun cukup tinggi. Malaria *unstable* lebih mudah ditanggulangi dari pada malaria *stable* <sup>(6)</sup>.

Endemisitas malaria di suatu daerah ditentukan berdasar *spleen rate* (SR) pada kelompok usia 2 – 9 tahun. Berdasar kelompok usia tersebut, maka kami mengambil subyek penelitian pada anak usia sekolah dan pada penelitian ini akan diteliti sejauh mana proporsi defisiensi G6PD dan hubungan defisiensi G6PD dengan kepadatan parasit malaria pada anak usia sekolah di daerah endemis malaria di Kabupaten Sumba Timur Propinsi Nusa Tenggara Timur.

## **2. PERUMUSAN MASALAH**

Pengobatan dan pencegahan malaria merupakan tanggung jawab bersama masyarakat, petugas medis di lapangan, instansi terkait dan institusi perguruan tinggi dalam rangka pengamalan Tri Dharma Perguruan Tinggi di bidang pengabdian masyarakat.

Apakah prevalensi defisiensi G6PD lebih tinggi di daerah endemis malaria karena kemampuan selektifnya melindungi terhadap infeksi Plasmodium malaria ? dan apakah hal ini berhubungan dengan kekebalan alamiah yang terjadi secara genetik .

Adanya informasi keadaan masyarakat daerah endemis malaria, khususnya data individu defisiensi G6PD yang mempunyai kecenderungan terjadi hemolisis intravaskuler jika terpapar obat-obatan oksidan (termasuk obat anti malaria), serta ada hubungan defisiensi G6PD dengan kepadatan parasit malaria pada anak usia sekolah diharapkan dapat menambah cakrawala dalam rangka pengelolaan dan penanggulangan malaria.

## **3. MASALAH PENELITIAN**

1. Berapakah proporsi defisiensi G6PD di daerah studi ?
2. Apakah terdapat hubungan antara defisiensi G6PD dengan kepadatan parasit malaria pada anak usia sekolah di daerah studi ?

#### **4. TUJUAN PENELITIAN**

1. Mengetahui proporsi defisiensi G6PD pada anak usia sekolah di daerah studi.
2. Mengetahui hubungan antara defisiensi G6PD dengan kepadatan parasit malaria pada anak usia sekolah di daerah studi.

#### **5. MANFAAT HASIL PENELITIAN**

1. Pendidikan : keterpaduan antara ilmu klinik dengan ilmu dasar di bidang kedokteran
2. Penelitian : ditemukan hubungan antara defisiensi G6PD dan kepadatan malaria, diharapkan dapat menjadi pintu bagi penelitian selanjutnya
3. Pelayanan kesehatan : pengelolaan dan penanggulangan penderita malaria pada anak usia sekolah dengan defisiensi G6PD, sebagai upaya peningkatan mutu pelayanan kesehatan komprehensif dan meliputi aspek medis maupun sosial ekonomi.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

Tinjauan pustaka dibawah ini meliputi defisiensi G6PD dan malaria secara umum :

#### A. DEFISIENSI G6PD

##### 1. Batasan :

Defisiensi G6PD merupakan suatu kelainan enzim yang diwariskan melalui *X-linked*, biasanya manifest hanya pada laki-laki / hemizygous (menggambarkan X-kromosom mosaik pada wanita (dapat homozygous / heterozygous). Kelainan dasar biokimianya disebabkan mutasi pada gene G6PD. Umumnya penderita defisiensi G6PD mengalami anemia, walaupun sering tanpa hemolisis (serta tanpa gejala), dimana kedua hal tersebut hanya dapat terjadi bila penderita terpapar bahan exogenous yang potensial menimbulkan kerusakan oksidatif <sup>(3,5,7,8)</sup>.

##### 2. Angka kejadian dan epidemiologi :

Defisiensi G6PD telah dikenal sudah lama, diperkirakan 400 juta kasus menderita kekurangan co-enzim ini, yang tersebar di seluruh dunia. Di Indonesia insidennya diperkirakan antara 1–14 %. Studi defisiensi G6PD pada suku Jawa menunjukkan gen frekuensi sebesar 9,46% dengan asal mutasi *pool* gen berasal dari Timur Tengah (*Nucleotide substitution* (nt) 536 C→ T, tipe klas 2, asam amino 188 ser-phe) 5 kasus (31,3%), dari Cina Selatan (nt 1376 G→ T, tipe klas 2, asam amino 22) 3 kasus (18%), dari Thailand (nt 487 G→ T, tipe klas 3, asam amino 459 arg-leu) 2 kasus (18,7%). Untuk tiap suku / bangsa *pool* gen G6PD berbeda-beda <sup>(3,7,8)</sup>.

Penelitian Suharti dkk di pulau-pulau kecil yang terisolir di Indonesia bagian Timur (pulau Babar, Tanimbar, Kur dan Romang di propinsi Maluku). Pulau-pulau tersebut juga merupakan daerah endemis malaria), insiden defisiensi G6PD adalah 1,6–6,7 % dengan ditemukan 3 varian yaitu Kaiping 1338 G→ A (463 arg-his), Vanua Lava 383 T→ C (128 leu-pro) dan Chatam 1003 G→ A (335 ala-thr) <sup>(9)</sup>.

Insiden defisiensi G6PD di Asia Tenggara sangat bervariasi dan juga sangat bervariasi diantara kelompok dalam satu negara. Insiden ini tampak pada tabel 1 :

Tabel 3. Insiden defisiensi G6PD dalam prosentase di Asia Tenggara <sup>(8)</sup>.

No	NEGARA	INSIDEN (%)
1.	Indonesia	1 – 14
2.	Singapore :	
	- Etnis Cina	3,1
	- Etnis Melayu	3,5
	- etnis India	0,4
3.	Vietnam	1 – 9
4.	Thailand	9 – 15
5.	Laos dan Kamboja	12 – 15
6.	Malaysia	2 – 23
7.	Philippina	0 – 25

### 3. Genetika enzim G6PD :

Gen G6PD terdiri 13 exon dan 12 intron yang tersebar pada daerah seluas > 100 kb pada kromosom X. Gen yang bertanggung jawab atas enzim G6PD terdapat pada ujung terminal lengan panjang kromosom X-linked. Bila terjadi mutasi gen tersebut menyebabkan terjadi defisiensi G6PD, oleh karena itu defisiensi G6PD dianggap sebagai penyakit *sex-linked*. Laki-laki diketahui hanya mempunyai 1 kromosom X, sehingga jika mutasi maka defisiensi G6PD manifes. Sedang wanita mempunyai 2 kromosom X, jika 1 gen abnormal akibat mutasi dapat manifes defisiensi G6PD atau tidak. Hal ini karena ada proses *lyonisasi* pada 1 kromosom X (Proses *lyonisasi*

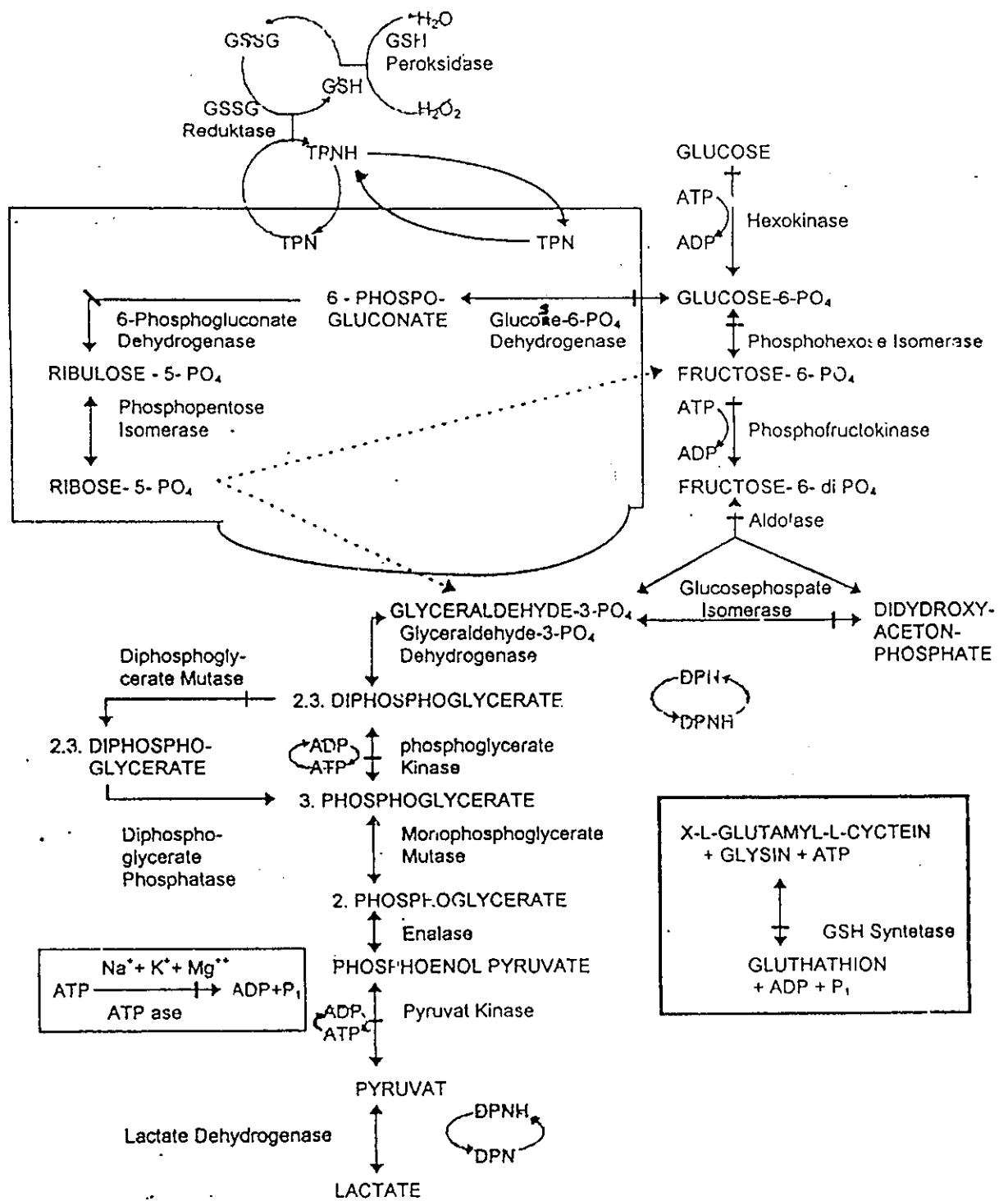
adalah perubahan secara random pada 1 kromosom X dan menyebabkan gen tersebut tidak berfungsi). Laki-laki dengan mutasi gen G6PD memproduksi enzim dengan tipe yang berbeda, yang tidak dapat bekerja normal / hanya bekerja parsial. Pengertian defisiensi G6PD meliputi berbagai mutasi gen G6PD yang berbeda-beda dan tidak dapat diharapkan reaksi yang sama. Defisiensi G6PD menunjukkan peran penting interaksi antara host dan lingkungan. Hal ini menjelaskan mengapa individu defisiensi G6PD menunjukkan reaksi berbeda dengan faktor pencetus yang sama<sup>(2,8)</sup>.

5 genotipe dapat terbentuk dari kombinasi 1 gen G6PD normal (GdB) dan 1 gen defisiensi (GdA- atau GdMed), yaitu pada wanita : 1) GdB/GdB homozygous normal (individu normal), 2) GdB/GdA- heterozygous (heterozygous), inaktivitas terjadi secara random pada 1 kromosom X, maka wanita ini G6PD normal / defisiensi tergantung kromosom X yang mengalami inaktivitas di *stemcell*, 3) GdA-/GdA- homozygous defisiensi (defisiensi G6PD). Pada Laki-laki : 4) GdB, hemizyous normal (individu normal) dan 5) GdA- hemizyous defisiensi (defisiensi G6PD)<sup>(3)</sup>.

#### **4. Biologi molekuler G6PD**

Enzim G6PD merupakan enzim pertama dari jalur pentosa phoshat, yang mengubah alpha-D-glukosa-6-phosphat pada proses glikolisis menjadi D-glukon-1,5-lakton-6-phosphat dan juga berperan pada metabolisme glutathion (lihat gambar 4. siklus Embden-Meyer Hoff dalam eritrosit).





Gambar 4. Siklus Embden-Meyer Hoff dalam eritrosit

Monomer G6PD terdiri atas 514 asam amino dengan berat molekul 59 kDa, dimana enzim tersebut aktif merupakan keseimbangan antara dimer dan tetramer yang dipengaruhi oleh pH dan kekuatan ionik. Struktur NADP<sup>+</sup> berikatan dengan setiap molekul enzim monomer berperan penting untuk stabilitas protein. Struktur enzim mempunyai dua domain, yang disebut sebagai *NADP binding domain* dan *large domain*. Lokasi aktif terdapat diantara kedua domain tersebut. Pada *NADP binding domain* terdapat lipatan Rossman, sedangkan pada *large Domain* terdapat lipatan alpha-beta. Gen G6PD berlokasi pada kromosom Xq28 dengan panjang 18 Kb, terdiri atas 13 exon DNA dan 12 intron yang merupakan sekuen pengganggu. Sekuen pengganggu merupakan *sampah DNA* yang tidak berperan dalam fungsi enzim. Fungsi enzim ditentukan oleh sekuens dan ukuran gen G6PD dan mRNA yang menjadi ciri gen. Gen tersebut berpasangan dengan panjang 18.500 dan 2.269. Enzim G6PD aktif terdiri atas 2 / 4 sub-unit yang identik, mempunyai berat molekul 59 kilodalton dan ini 3 kali lebih besar dibanding molekul hemoglobin <sup>(3,8,10)</sup>.

Individu defisiensi G6PD mempunyai kualitas struktur enzim G6PD abnormal. Hal ini karena berkurangnya stabilitas enzim akibat perubahan konformasi molekul G6PD atau akibat meningkatnya sensitivitas terhadap enzim proteolitik. Apapun penyebabnya, enzim G6PD tidak aktif bila mengalami mutasi <sup>(3,8)</sup>.

Kemajuan penetapan G6PD dan variannya pada level DNA (molekuler) telah diketahui dengan substitusi nukleotide. Pemeriksaan PCR (*polymerase chain reaction*) dapat membantu mengidentifikasi adanya mutasi. Saat ini telah diketahui lebih 40 mutasi yang tersebar sepanjang pada seluruh pencode gen, masing-masing berbeda-beda dan mempunyai ciri khas tersendiri <sup>(3,8)</sup>. Saat ini dilaporkan lebih 400 varian

G6PD, yang disertai penampilan klinis dan atau fenotif yang beragam. Varian tersebut dibedakan berdasar aktifitas enzim residual, mobilitas elektroforetik, afinitas substrat dan analog substrat, stabilisasi terhadap panas, dan pH optimum <sup>(8,11)</sup>.

Tabel 4. (Varian G6PD, Juni 1992) (sumber Beutler 1993).

Variant	Nucleotide Substitution	WHO Class	Amino Acid Substitution
Gaoche	95 A-G	2	32 His - Arg
Gaozhou			
Sunderland	102-104 del	1	58 Asp - del
Metaponto	172 G - A	3	58 Asp - Asn
A -	202 G - A	3	68 Val
Dieterle Federal	376 A - G		126 Asn - Asp
Matera			
Candia			
Alabama			
Salica			
Tapic			
Ferrara			
Ube	241 C - T	3	81 Arg - Cys
Konan			
Vancouver	317 C - G		106 Ser - Cys
	544 C - T		142 Arg - Trp
	592 C - T		198 Arg - Cys
A	376 A - G	4	126 Asn - Asp
Hashe	466 G - A	3	188 Ser Phe
Mahidol	487 G - A	3	
"Chinese-3"	493 A - G		
Santamaria	542 A - T	2	
	376 A - G		
	563 C - T	2	
Mediterranean			
Dallas			
Birmingham			
Sassari			
Capfari	593 G - C	1	198 Arg - Pro
Panama	637 G - T	1	213 Val - Leu
Santiago			
Minnesota			
Marion			
Harleau	648 T - G	1	216 Phe - Leu
Mexico City	680 G - A	3	227 Arg - Gly
A -	680 G - T	3	227 Arg - Leu
	376 A - G		126 Asn - Asp
Wayne	769 A - T	1	257 Arg - Gly
Chinese-1	835 A - T	2	279 Thr - Ser
Seattle	844 G - C	2	282 Asp - His
Lodi			
Modena			
Montalbano	845 G - A	3	285 Arg - His
Vianehon	871 G - A	2	281 Val - Met
Jammu			
Variant	Nucleotide Substitution	WHO Class	Amino Acid Substitution
A -	968 T - C	3	285 Arg - His
Salica	376 A - G		126 Asn - Asp
Salina			
Chahmah	1003 G - A	3	335 Ala - Thr
Ierapetra	1057 C - T	2	353 Pro - Ser
Loma Linda	1088 C - A	1	363 Asn - Lys
Tomah	1153 T - C	1	385 Cys - Arg
Iowa	1156 A - G	1	366 Lys - Glu
Walker Reed			
Iowa City			
Springfield			
Guadalajara	1159 C - T	1	387 Arg - Cys
Beverly Hills	1160 G - A	1	387 Arg - His
Genova			
Worcester			
Nashville	1178 G - A	1	387 Arg - Cys
Anaheim			
Calgary			
Portici			
Athens	1180 G - C	1	394 Val - Leu
Puerto Limon	1192 G - A	1	398 Glu - Lys
Riverside	1226 G - T	1	410 Gly - Cys
Japan	1228 G - A	1	410 Gly - Asp
Tokyo	1246 G - A	1	416 Glu - Lys
Pawnee	1316 G - C	1	439 Arg - Pro
Santiago de	1339 G - A	1	447 Arg - Pro
Cuba	1360 C - T	2	454 Arg - Cys
Chinese-2	1361 G - A	1	454 Arg - His
Andalus	1339 G - A	2	459 Arg - Leu
Taiwan-Hakka			
Gifu like			
Agilentto like			
Canton	1368 G - A	2	463 Arg - His
Kelping			
Anant			
Dhon			
Petrich			
Sapporo			

Kelas 1: anemia hemolitik non sferositosis

Kelas 2: defisiensi berat

Kelas 3: defisiensi sedang

Kelas 4 : normal

Varian molekuler defisiensi G6PD pada populasi Asia telah dilakukan dan hasilnya tampak pada tabel 5.

Tabel 5. Beberapa tipe varian defisiensi G6PD pada populasi Asia Tenggara <sup>(8)</sup>

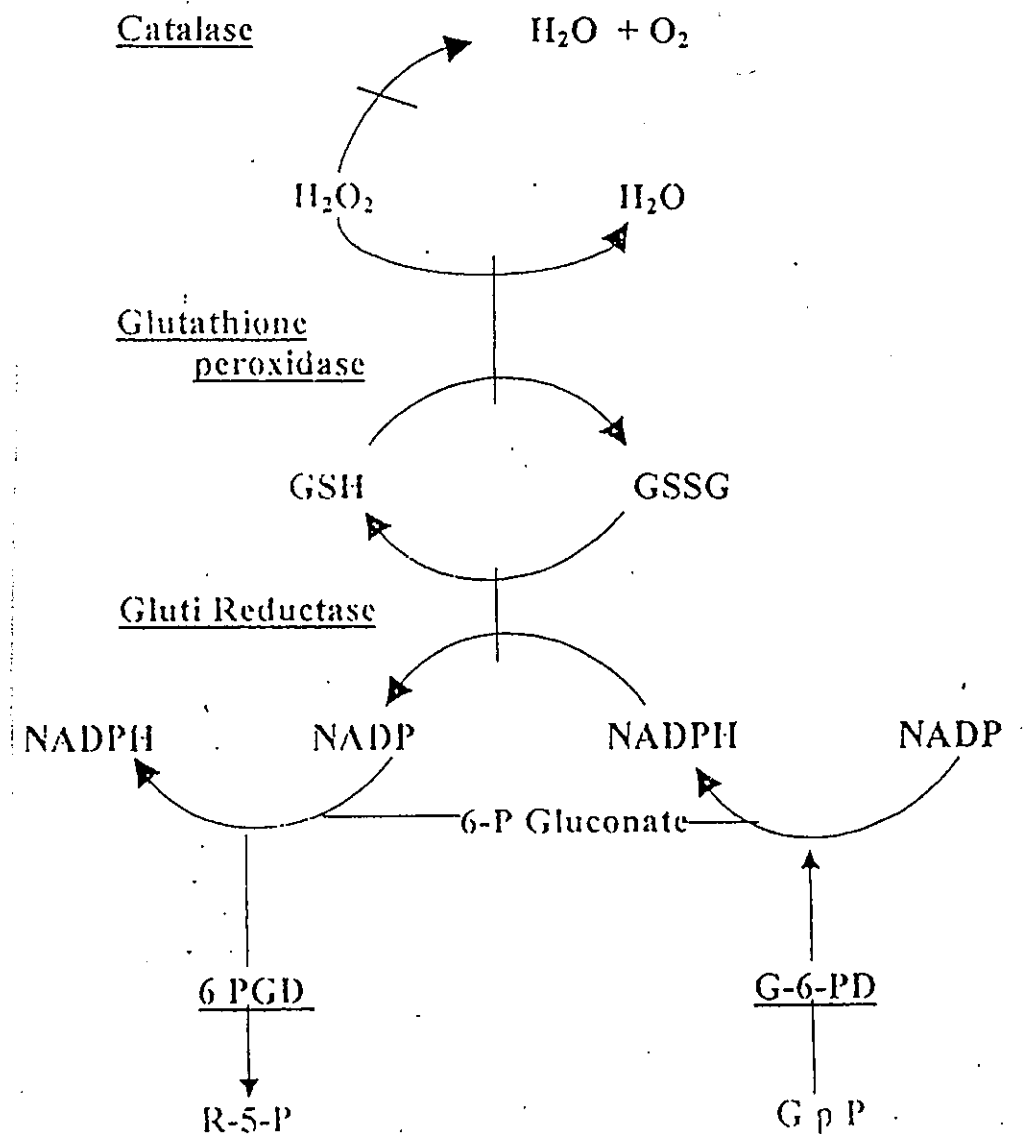
No	Negara	Varian	Substitusi nukleotide	WHO Class	Substitusi REF asam amino
1.	Indonesia	Mideterranean	563 C → T	2	188 ser-phe
		Taipei hakka	1376 G → T	2	(22)
		Mahidol	487 G → A	3	459 arg-leu
2	Singapore	Mideterranean	563 C → T	2	163 gly-ser
		Taipei hakka	1376 G → T	2	188 ser-phe
		Gaozhou	95 A → G	2	(34,37)
		Chinese-5	1024 C → T	2	459 arg-leu
		Kaiping	1388 G → A	2	32 hisdy
3.	Thailand	Canton (Taipei hakka)	1376 G → T	2	342 arg-his
		Dhon	1388 G → A	2	459 arg-leu
		Mahidol	987 G → A	3	
		Hadyai	1360 C → T	2	463 arg-his
		Hongkong	493 A → G	-	163 gly-ser
4.	Vietnam	Mahidol	1024 C → T	2	342 leu-phe
		Canton	1376 G → T	2	
5.	Kamboja	Mahidol	487 G → A	2	459 arg-leu
6.	Laos	Mahidol	487 G → A	2	167 gly-ser
		Canton	1376 G → T	2	167 gly-ser
7.	Philippina	Panay	1316 G → C	1	459 arg-leu

## 5. Biokimia enzim G6PD

Eritrosit tua tidak mempunyai inti sel, namun fungsinya sangat strategis yaitu membawa oksigen dan melepas oksigen ke jaringan dan hal ini merupakan suatu yang sangat vital untuk menunjang suatu kehidupan. Umur eritrosit antara 90 – 120 hari dilengkapi dengan banyak proses biokimia, yang salah satunya untuk menghasilkan energi. Dalam siklus Embden-Meyerhoff proses glikolisis diikuti pemecahan ATP dengan hasil akhir adalah asam piruvat dan asam laktat memerlukan penunjang hubungan berupa : 1) Hexose monophosfat : proses reduksi radikal O<sub>2</sub> (G6PD), 2)

methemoglobin : proses reduksi meth-Hb (Meth-Hb-reductase), 3) *rapoport-meth*  
*bering* : produksi 2,3,-DPG (afinitas  $O_2$ ). Di dalam sel eritrosit sekitar 90 % glukosa  
 diperoleh dari metabolisme anaerob jalur Embden-meyerhof dan sekitar 10 % melalui  
 metabolisme aerob jalur hexose monophosphate <sup>(2,3,7,12)</sup>.

### HEXOSE - MONOPHOSPHATE



Gambar 5. Detil Hexose Monophosphate proses reduksi radikal  $O_2$  (G6PD)

Untuk memahami mekanisme dasar manifestasi defisiensi G6PD, maka perlu dipahami biokimia metabolisme glukosa terutama jalur hexose monophosphate, dimana glukosa-6-phosphat dehidrogenase merupakan enzim berperan penting pada jalur ini. G6PD adalah suatu polipeptida yang terdiri 515 asam amino, dengan susunan masing-masing sub-unit identik dan berat molekul masing-masing 59,265. Enzim ini kaya sulfhydryl (-SH), dimana per sub-unit mengandung 11-SH. Enzim G6PD merupakan enzim pertama dari jalur pentosa phosphat yang mengubah alpha-D-glukosa-6-phosphat pada proses glikolisis menjadi D-glukon-1,5-lakton-6-phosphat dan juga berperan pada metabolisme glutathione. G6PD pada jalur hexose monophosphatase berperan penting dalam pembentukan ribose-5-phosphate untuk sintesis asam *nucleic*, suplai glukosa untuk metabolisme sel eritrosit. 5-10% dari total produksi glukosa dan pembentukan Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) dalam sel diperlukan untuk stabilisasi catalase dan regenerasi reduksi glutathione (GSH) dari oksidasi glutathione (GSSG). Di rantai penunjang *hexose monophosphate*, enzim G6PD mengalami reduksi menjadi G-Phospho gluconate (6-PD) dan ion H yang dilepas akan merubah Glutathione menjadi GSH, dimana selanjutnya GSH berfungsi sebagai pemecah  $H_2O_2$  dan oksidan radikal  $H_2O_2$ . Oksidan radikal merusak lipid dinding sel dan menyebabkan lisis sel eritrosit. Pembentukan NADPH, katalase dan GSH berperan sebagai antioksidan sel, dalam hal ini G6PD menyediakan sulfhydryl (SH) untuk mempertahankan integritas protein dan lemak sulfhydryl pada membran sel eritrosit, membantu detoksikasi radikal bebas dan peroksida dalam eritrosit. Karena itu enzim G6PD dapat melindungi eritrosit dari lisis karena  $H_2O_2$  dan oksidan radikal, sehingga defisiensi G6PD akan mengancam

terjadinya hemolisis. Diet Kacang Fava mengandung vicine, convicine dan isouramil menyebabkan krisis hemolisis pada orang Gd Mediterian, juga beberapa obat malaria (primaquin), sulfonamid, sulfon dan sejenisnya mengakibatkan oksidasi hemoglobin sehingga menghilangkan kemampuan eritrosit membawa oksigen dan pembentukan peroksida dan radikal bebas. Pada infeksi bakteri (/ virus) seperti hepatitis virus, pneumonia dan demam tifoid diduga terjadi karena pelepasan peroksida selama proses fagositosis bakteri oleh granulosit<sup>(12,13,14,15)</sup>.

Dalam keadaan normal peroksida dan radikal bebas dibuang oleh katalase dan *gluthatione peroxidase* dan selanjutnya meningkatkan produksi GSSG. GSH dibentuk dari GSSG dengan bantuan enzim *gluthatione reductase* yang keberadaannya tergantung pada NADPH. Pada defisiensi G6PD, pembentukan NADPH berkurang sehingga berpengaruh pada regenerasi GSH dari GSSG, dan akibatnya mempengaruhi kemampuan untuk menghilangkan peroksida dan radikal bebas<sup>(13,14,15,16)</sup>.

Pada defisiensi G6PD kadar antioksidan berkurang, bila ada stres oksidan akan mempengaruhi pembentukan ikatan disulphides dan mengakibatkan hemoglobin mengalami denaturasi dan presipitat membentuk partikel kental (Heinz bodies), kemudian berikatan dengan membran sel dan menyebabkan perubahan isi, elastisitas dan permeabilitas sel, nantinya akan dihancurkan oleh sistem retikulo-endotelial (lien, hepar dan sumsum tulang) dan terjadinya anemia hemolitik<sup>(12,14,16,17)</sup>.

Meskipun gen G6PD terdapat pada semua jaringan tubuh, tetapi efek defisiensi dalam eritrosit pengaruhnya sangat besar. Hal ini karena enzim G6PD diperlukan dalam menghasilkan energi untuk mempertahankan umur eritrosit normal, membawa oksigen, regulasi transport ion dan air ke dalam-keluar sel, membantu pembuangan

karbon dioksida dan proton yang terbentuk dari metabolisme jaringan. Karena tidak ada mitokondria di dalam eritrosit maka oksidasi G6PD hanya bersumber dari NADPH. Bila kadar enzim G6PD menurun, eritrosit kekurangan energi dan perubahan bentuk yang memudahkan mengalami lisis bila ada stres oksidan <sup>(9,18)</sup>.

Katalisa konversi G-6-phosphate menjadi 6-glukonat melalui RXN oksidatif yang merupakan bagian dari rangkaian reduksi konversi NADP menjadi NADPH. Reduksi RXN merupakan lokasi G6PD melakukan adaptasi resistensi terhadap malaria yang secara tidak langsung melalui kontrol jumlah met-hemoglobin (met-Hb) dalam eritrosit. Normalnya Hb mengandung  $Fe^{++}$  yang berfungsi mengikat oksigen dan membawa ke jaringan tubuh, akan tetapi oksidasi Hb dengan  $Fe^{+++}$  tidak dapat mengikat oksigen. Untuk itu met-HB harus dikonversi menjadi Hb yang dapat mengikat oksigen melalui rekonversi NADPH menjadi NADP. Pada defisiensi G6PD tidak hanya ada gangguan konversi G-6-phosphat menjadi 6-glukonat dalam jalur pentosa phosphat, tetapi juga gangguan konversi met-Hb yang menyebabkan meningkatnya kadar met-Hb dan jumlah NADPH menjadi sedikit. Tingginya kadar met-Hb ini tidak memungkinkan plasmodium untuk reproduksi <sup>(15)</sup>.



## 6. **Diagnosis Defisiensi G6PD :**

Diagnosis defisiensi G6PD berdasarkan aktifitas enzim dalam sel eritrosit. Namun pada beberapa kasus diagnosis berdasar pemeriksaan DNA sangat membantu <sup>(1)</sup>.

Arti klinis defisiensi G6PD adalah individu mempunyai defisiensi enzim G6PD yang diturunkan, sering mengalami anemia (walau tanpa tanda hemolisis dan tanpa gejala), namun kedua hal tersebut dapat timbul bila penderita terpapar bahan exogenous yang potensial menimbulkan kerusakan oksidatif (obat-obatan, bahan kimia, infeksi, penyakit ketoasidosis). Beberapa penyakit yang diketahui berhubungan dengan defisiensi G6PD adalah : *Kern Ikterik*, Hemolisis intravaskuler, *Favism*, Sindrom hepatitis hemolisis, Anemia hemolisis kronik <sup>(2)</sup>.

Gejala klinik timbul 1 – 3 hari setelah terpapar faktor pencetus, berupa anemia hemolitik akut dengan gambaran khas berupa rewel dan iritabel / tampak lemah dan kemudian letargi, sering disertai kenaikan suhu  $> 38^{\circ}\text{C}$ , mual, nyeri abdominal dan diare, kemudian, anemia, ikterik dan kelainan pada urine (hemoglobinuria). Pada pemeriksaan fisik didapat keputihan yang bervariasi dan takikardi, lien dan hepar biasanya membesar. Pada kasus berat terjadi shock hipovolemik dan gagal jantung. Gambaran laboratorium didapatkan anemia normositik normokromik bervariasi dari ringan sampai berat, gambaran menyolok anisositosis, poikilositosis dan jumlah retikulosit meningkat  $> 30\%$ . Dengan pewarnaan methyl violet tampak *Heinz bodies*. Jumlah leukosit biasanya meningkat dengan dominan granulosit, bilirubin indirek meningkat tetapi enzim hepar dalam batas normal. Anemia hemolitik timbul dicetuskan oleh obat-obatan (seperti sulfonamid, primakuin, kloramfenikol, kloroquin, asam nalidiksik, quinakrin, nitrofurantoin, salisilat, dapson, fenasetin,

asitanisid dan antipirin), diet kacang coklat (*vicia fava*), bahan kimia (Naphthalene), infeksi pneumokokus, hepatitis dan penyakit ketoasidosis, yang pada prinsipnya menyebabkan penurunan kadar glutathion, dimana kadar tersebut sudah rendah akibat defisiensi G6PD itu sendiri. Di daerah endemis malaria di Afrika dan Asia Tenggara hemolisis sering diinduksi pemberian primaquin. Pada defisiensi G6PD dapat terjadi hemolisis kronik / disebut anemia non sferositosis, dimana berat ringannya hemolitik dikaitkan dengan cacat DNA. Gejala ringan dikaitkan dengan mutasi gen dekat N-terminus dari molekul G6PD dan hemolitik kronik non-sferositosis dikaitkan dengan mutasi kluster dekat C-terminus. Penderita hemolisis kronik tanpa sebab dari faktor lingkungan, biasanya dikaitkan dengan sensitifitas terhadap makanan (kacang Fava / coklat, dikenal dengan istilah *favism*). Oleh karena banyaknya varian defisiensi G6PD maka manifestasi klinisnya sulit diprediksi, dan berat ringan hemolisis tergantung banyaknya obat / diet yang ditelan dan beratnya defisiensi G6PD yang terjadi <sup>(10,14,17)</sup>.

#### **7. Test diagnostik defisiensi G6PD :**

Skrining test dilakukan dengan test methylene-blue dengan perubahan warna saat reduksi methemoglobin atau dengan flouresensi NADPH. Test diagnostik defisiensi G6PD berdasarkan aktifitas enzim dapat dideteksi dengan pemeriksaan laboratorium sederhana. Shirakawa dkk melakukan skrining dengan metode *the formazan-ring/Hirono's methode* yang telah dimodifikasi yaitu dalam agar plate disediakan 30 mg G6PNa, 6 mg NADPH oksidasi, 6 mg INT dan 6 mg 1-metoxo PMS yang dilarutkan dalam 15 ml larutan bufer (0,1 M tris-HCl), 001 M MgCl<sub>2</sub> dengan pH 6,5. 500 mg agar dilarutkan lagi dalam 35 ml larutan bufer tersebut diatas, kemudian

dituang dalam disk plastik berukuran 9,5 x 13,5 cm). Kemudian 3 mm setiap sampel darah kering dimasukkan dalam agar plate tersebut dan diinkubasi selama 8 jam pada suhu 37 °C. Hasil dinyatakan dalam ukuran mikrometer. Test diagnostik berdasarkan DNA jarang dipakai karena sangat bervariasinya mutasi gen yang terjadi. Sampel DNA diambil dari darah segar atau darah yang dikeringkan melalui metode konvensional phenol-chloroform. Analisis Elektrophoretic (*spectrophotometric assay* multipel PCR dengan metode Tandem primer MPTP) menggunakan gel agarose, yang mengandung 0,5 ug/ml ethidium bromide sebagai *DNA size maker* / 50 bp ladder, pharmacia LKB biotechnology AB Sweden). Metode ini dapat menskrining 12 varian yaitu: Gaoha 95A→G, Orissa 131C→G, Vanua Lana 383T→C, Mahidol 487G→A, Taiwan-Hakka 493A→G, Mediterrianean 563C→T, Coimbra 592C→T, Viangchan 871G→A, Chatham 1003G→A, Union 1360C→T, Canton 1376G→T dan Kaiping 1388G→A). Metode ini juga dapat membedakan enzim yang tidak stabil secara *in vivo* serta aktifitasnya menurun pada eritrosit yang lebih tua. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan penurunan hemoglobin dan hematokrit, jika berat protein *binding* hemoglobin (seperti haptoglobin jenuh dan hemoglobin bebas dalam plasma). Juga ditemukan hemoglobinuria dan peningkatan retikulosit. Pada hapusan darah ditemukan *heinz bodies* (presipitat hemoglobin) <sup>(2,5,17,19)</sup>.

Tantular IS dkk (1999) melakukan penelitian di Halmahera, Maluku dengan test *a rapid single-step screening method* untuk deteksi defisiensi G6PD yang dikombinasikan dengan test diagnosis malaria yang cepat dengan metode pengecatan acridine orange <sup>(20)</sup>.

## 8. Varian molekular defisiensi G6PD :

Dengan peralatan (PCR) *polymerase Chain reaction*, WHO membuat klasifikasi berdasarkan varian yang ditemukan di setiap negara, substitusi nukleotid dan substitusi asam amino yaitu :

Kelas I : anemia hemolitik non sferositosis (aktifitas residual G6PD < 20)

Kelas II : defisiensi berat (aktifitas residual G6PD < 10)

Kelas III : defisiensi sedang (aktifitas residual G6PD 10-60)

Kelas IV : non defisiensi (aktifitas residual G6PD 100)

Kelas V : non defisiensi (aktifitas residual G6PD > 100) <sup>(2,5,7,16)</sup> .

Varian G6PD Mediterian (188 phenilalanin→serine, 563 thymine→cytosine) dengan aktifitas G6PD dalam eritrosit < 5 % dan sekitar 30 % pada granulosit. Umumnya ditemukan di negara Mediterian, Timur Tengah hingga Iran dan India. Varian G6PD A<sup>-</sup> (67 methionin→valin, 126 asam aspartik→asparagine, 202 adenin→guanin dan 376 guanin→adenin) dengan aktifitas G6PD dalam eritrosit sekitar 12 % (8–20 %) dan hampir normal dalam granulosit. Umumnya ditemukan di negara Afrika, tetapi juga ditemukan di Itali, Spanyol dan Mexico. Varian G6PD Mahidol umumnya ditemukan di Thailand dan Asia tenggara <sup>(7)</sup> .

## 9. Pengelolaan defisiensi G6PD:

Tahap pertama adalah identifikasi defisiensi G6PD dengan melakukan skrining, kemudian bila subyek diketahui mempunyai defisiensi G6PD maka terpenting adalah menghindari diet kacang coklat (kacang *fava*) atau pemilihan alternatif obat-obatan yang tidak menurunkan kadar glutathion. Untuk mencegah infeksi yang menginduksi

hemolisis tampaknya lebih sulit dilakukan. Masalah penting dalam eradikasi malaria karena *P. vivax* atau *P. Malariae*, pemberian primaquine dianjurkan dilakukan dengan dosis rendah dan jangka waktu lama (primaquine 45 mg base 1x/minggu selama 8 minggu). Jika tetap terjadi hemolisis (hemoglobinuria) perlu dilakukan surveillance yang tepat agar derajatnya ringan. Untuk itu individu defisiensi harus diidentifikasi dalam bentuk dokumen agar terhindar dari masalah di masa mendatang. Terapi suportif adalah transfusi darah bila terjadi hemolisis berat, walaupun keadaan ini dapat membaik secara spontan bila bahan oksidan dihindarkan <sup>(2,5,7,8)</sup>.

## 10. MALARIA

Malaria adalah penyakit akibat infeksi protozoa dari genus plasmodium. Pada manusia ditemukan 4 spesies yaitu plasmodium falsifarum, plasmodium vivax, plasmodium malariae dan plasmodium ovale. Infeksi campuran (mixed infections) dijumpai pada 1–9 % dari seluruh penderita malaria <sup>(21,22,23,24,25)</sup>.

WHO tahun 1998 melaporkan bahwa kasus malaria mencapai 300-500 juta per tahun dan merupakan penyebab kematian antara 1,5 – 2,7 juta dan tetap stabil sampai saat ini di seluruh dunia setiap tahunnya. Penyakit ini ditularkan melalui gigitan nyamuk anopheles betina yang mengandung sporozoit dalam kelenjar ludahnya, selain itu infeksi terjadi secara kongenital, melalui transfusi dan bekas jarum suntik. Distribusi ke 4 spesies plasmodium di seluruh dunia berbeda-beda, beberapa sangat luas dan berhubungan dengan faktor genetik host. Plasmodium tersebut tersebar luas di Asia Tenggara, Afrika, Amerika Tengah dan Selatan. Saat ini sudah ditemukan strain *P. falsifarum* yang resisten terhadap kloroquin <sup>(24,26,27,28)</sup>.

Di Indonesia malaria tersebar di seluruh pulau dengan derajat endemisitas yang bervariasi. Angka kesakitan malaria untuk Jawa dan Bali diukur dengan *Annual Parasite Incidence* (API) dan untuk luar Jawa dan Bali diukur dengan *Parasite Rate* (PR). Angka API malaria di Jawa dan Bali tahun 1997 adalah 0,12 per 1000 penduduk, sedangkan PR di luar Jawa dan Bali masih tinggi yaitu 4,84 %. Spesies terbanyak adalah *P. Falsifarum* dan *P. Vivax*. *P. Malariae* ditemukan di Indonesia bagian Timur dan *P. Ovale* ditemukan di Irian Jaya dan NTT. Hasil survei malariometrik daerah prioritas di luar Jawa dan Bali sejak tahun 1989 – 1997, angka PR sekitar 4-5 %. Rincian AMI (*annual malaria incidence*) menurut propinsi pada tahun 1997 dapat dilihat pada tabel 6 :

Tabel 6. *Annual malaria incidence* dan *Slide positive rate* di luar Jawa dan Bali 1997

No	Propinsi	Kasus malaria	AMI (%)	Sediaan diperiksa	SPR (%)
1.	D.I Aceh	15.484	3,76	2.128	32,71
2.	Sumatera Utara	49.833	4,21	1.732	4,45
3.	Sumatera Barat	10.863	2,43	7.058	0,23
4.	Riau	21.776	4,91	48.094	8,61
5.	Jambi	47.563	18,62	10.753	25,02
6.	Sumatera Selatan	87.04	11,10	21.667	29,40
7.	Bengkulu	25.129	15,79	9.972	12,94
8.	Lampung	45.210	6,25	3.959	17,93
9.	Kalimantan Barat	80.038	20,64	11.110	31,13
10.	Kalimantan Tengah	24.069	13,21	1.056	36,26
11.	Kalimantan Selatan	18.940	6,21	2.998	18,17
12.	Kalimantan Timur	17.864	7,03	5.939	35,11
13.	Sulawesi Utara	70.159	25,33	10.939	21,77
14.	Sulawesi Tengah	46.465	22,27	3.315	46,83
15.	Sulawesi Tenggara	23.713	3,02	7.193	11,93
16.	Sulawesi Selatan	23.263	3,02	7.193	11,93
17.	Nusa Tenggara Barat	95.647	24,46	50.980	33,01
18.	Nusa Tenggara Timur	304.839	82,37	57.908	33,01
19.	Maluku	43.537	19,36	5.634	62,14
20.	Irian Jaya	248.573	118,76	194.278	44,42
21.	Timor Timur	25.618	27,82	8.771	57,27
	Jumlah	1.325.663	16,06	462.221	32,21

Infeksi malaria terjadi akibat interaksi antara agen (*plasmodium*), host dan lingkungan (nyamuk *anopheles* betina). Dimana pada host terjadi kerentanan yang sangat bervariasi secara genetik dan beberapa fenotif sel eritrosit sebagian resisten terhadap infeksi tersebut yaitu hemoglobin S, hemoglobin F, *Thalasemia* dan defisiensi G6PD. Selain itu Infeksi berulang pada beberapa spesies alamiah akan menimbulkan kekebalan imunitas selektif. Keadaan ini tidak mencegah infeksi sporozoit, tetapi dapat mengurangi parasitemia dan gejala klinis yang timbul <sup>(26)</sup>.

Invasi parasit pada eritrosit merupakan proses bertahap yaitu : perlekatan merozoit pada membran eritrosit secara random, reorientasi perlekatan merozoit sedemikian rupa sehingga sisi apikal parasit menembus membran eritrosit, pembentukan hubungan antara sisi apikal merozoit dan membran eritrosit dan invaginasi disekeliling perlekatan merozoit dan membentuk vakuole di dalam eritrosit <sup>(4,22,28)</sup>. Eritrosit yang terinfeksi parasit mengalami perubahan sedemikian rupa sehingga parasit dapat mengatur perubahan *solute* dengan host. Parasit juga menyebabkan agregasi protein yang memperantarai proses *rosetting* (penempelan eritrosit yang belum terinfeksi dengan eritrosit yang sudah terinfeksi) dan *cytoadherence* (adhesi eritrosit yang berisi parasit yang matur dengan sel endotel sepanjang kapiler dan venule post kapiler) <sup>(29)</sup>. Proses invasi tersebut memerlukan interaksi spesifik antara merozoit dan eritrosit host. Dilaporkan invasi *plasmodium* ke eritrosit berkurang pada defisiensi glikoforin / dengan pemberian tripsin atau neuromidase, yang mengurai glikoforin. Hasil sebaliknya didapat pada penambahan glikoforin pada medium percobaan <sup>(30,31)</sup>.

*Band 3 / the anion transport protein* yaitu suatu protein permukaan sel utama pada membran eritrosit, yang diyakini sebagai mediator spesifik invasi parasit malaria dalam eritrosit. Miller dkk, melakukan penambahan antibodi monoklonal pada *band 3* resus kera ternyata dapat menghalangi invasi plasmodium Knowlesi ke dalam eritrosit. Sedangkan penelitian Okoye pada protein *band 3* manusia yang disatukan dengan liposom (suatu inhibitor poten) dapat menghalangi invasi plasmodium falsifarum ke dalam eritrosit. Oleh sebab itu *band 3* dianggap berperan pada interaksi dengan komponen permukaan merozoit yang mempunyai afinitas tinggi <sup>(30,31)</sup>.

Plasmodium untuk tumbuh dan reproduksi memerlukan glukosa dan beberapa asam amino eritrosit, karena parasit intra eritrosit tidak mempunyai cadangan karbohidrat untuk keperluan energi dari suplai glukosa dan beberapa asam amino (asam glutamat). Terbatasnya jumlah oksigen yang diperlukan untuk biosintesis (pirimidine) dan ketidak mampuan melakukan biositesis purine sehingga memerlukan purine dari luar, khususnya derivat hypoxantin dari katabolisme ATP eritrosit. Kapasitas biosintesis asam amino terbatas, sehingga parasit melakukan degradasi hemoglobin dengan protease khususnya cathesin D-like enzim. Pada beberapa spesies untuk pertumbuhan parasit diperlukan isoleusin dan methionine dari luar, dan sepanjang siklus plasmodium memerlukan pembentukan atau pemakaian glukosa > 10 kali lipat dibanding normal. Hidrogen<sup>+</sup> yang menyertai hasil akhir laktat dimasukkan kedalam sitoplasma eritrosit oleh pompa proton elektrogenik untuk mempertahankan pH 7,0 dalam sitoplasma parasit sedangkan sitoplasma eritrosit lebih rendah yaitu pH 7,2 – 6,5 agar terjadi transport kalsium ke dalam parasit dan berpasangan dengan pompa proton, sebagai antiporter  $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ . Pada kondisi



optimal (pH 7,0, ATP = 1 mM,  $\pm$  Calmodium) sel yang terinfeksi menunjukkan aktifitas  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -ATP ase menurun 30 % dibanding normal, namun aktifitas  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{K}^{+}$ -ATP ase tidak berbeda. Kadar Calmodium juga menurun hingga 30 %, serta ATP dalam sitoplasma hanya 0,2 mM (sel normal 1,3 mM) dengan aktifitas ATPase hanya 30 %. Multiplikasi parasit terhambat oleh kadar oksigen yang tinggi (25-30%), karena diketahui bahwa parasit sendiri memproduksi peroksida dan bila diberikan kadar oksigen tinggi maka peroksida yang dihasilkan lebih banyak, sedangkan peroksida tersebut diketahui toksik terhadap parasit dan eritrosit <sup>(25,29,32,33)</sup>.

Telah diketahui selain suhu dan pH yang optimal pertumbuhan plasmodium / regulasi gametogenesis pada semua parasit/vektor juga memerlukan metabolisme asam xanthurenik dari nyamuk perantara <sup>(34)</sup>.

Gambaran klinis malaria sangat bervariasi tergantung spesies, strain dan imunitas hospes. Gejala klasik malaria adalah rekuren demam tinggi yang disertai menggigil, berkeringat dan terasa dingin serta sakit kepala. Gejala tersebut timbul mendadak dalam waktu tertentu secara siklik (periodik) tergantung spesies malarianya, diantara serangan anak tampak lebih baik. Gejala lain adalah nausea, muntah, artralgia, sakit perut, diare dan sakit tulang belakang. Kepucatan (anemia) dan ikterus terjadi karena hemolisis. Hepatosplenomegali terjadi pada infeksi kronis. Pada keadaan berat dijumpai kejang, penurunan kesadaran (malaria serebral). Pada anak dengan kekebalan parsial, gejalanya dapat berupa demam ringan, anemia, nafsu makan menurun, kadang-kadang malaise, mudah lelah, batuk dan diare <sup>(20,23,24,25,26,35,36)</sup>. Studi pada *P. Vivax* menunjukkan adanya korelasi antara demam dengan peningkatan kadar *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ). Diduga antigen atau toksin akan dilepas jika

eritrosit yang terinfeksi mengalami ruptur dan merangsang produksi TNF- $\alpha$  dan serangan demam, selain itu TNF- $\alpha$ , nitric oxide *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) berperan pada patologi malaria serebral <sup>(23)</sup>.

Anak penderita malaria dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu anak yang sebelum kontak tidak ada / sedikit imunitas terhadap malaria dan mengalami sakit berat kecuali bila diobati, dan kelompok kedua adalah anak infeksi berulang sejak lahir dan bertahan pada awal masa kanak-kanak serta mencapai derajat toleransi tinggi pada usia 10 tahun, meski pertumbuhan dan perkembangannya terganggu <sup>(4,22)</sup>. Di daerah endemis malaria anak yang berusia lebih 5 tahun pernah mengalami serangan berulang malaria dan mereka yang bertahan hidup akan terbentuk imunitas parsial. Pada saat remaja dan dewasa mereka akan mengalami parasitemia asimtomatis, yaitu adanya plasmodium dalam darah tanpa manifestasi klinis malaria <sup>(35)</sup>.

Diagnosis definitif berdasarkan adanya plasmodium pada sediaan darah, baik darah tebal dengan pengecatan Wright atau darah tipis dengan pengecatan Giemsa setiap 8–12 jam dalam beberapa hari. Sediaan darah tebal untuk menentukan densitas parasit, sedangkan sediaan darah tipis untuk menentukan jenis plasmodium dan jenis obat yang akan diberikan. Kadang didapatkan eritrosit yang mengandung merozoit ruptur sehingga tidak terdiagnosis, dan pengambilan sampel ulang beberapa jam kemudian terlihat plasmodiumnya. Kuantitatif perkiraan banyaknya parasitemia (persentasi eritrosit yang terinfeksi pada sediaan darah tipis) digunakan untuk memantau terapi yang diberikan dan mendeteksi adanya resistensi plasmodium selain *P. falciparum*. Pemeriksaan mikroskopis dapat dilakukan dengan teknik fluoresensi. Untuk uji tapis secara cepat dilakukan dengan analisa *Quantitative buffy coat* / QBC.

Selain itu dapat dilakukan pemeriksaan dengan *polymerase chain reaction* (PCR) dan kultur *synchronous* (terutama *P. falsifarum*) dengan melakukan inokulasi parasit matur pada medium buatan yang berisi eritrosit manusia dari berbagai varian host. Dari kultur ini diharapkan dihasilkan vaksinasi dan untuk analisa biokimia yang berperan pada infeksi parasit tersebut serta memungkinkan studi secara mendetail interaksi parasit malaria dan eritrosit dari berbagai varian host. Untuk plasmodium falcifarum dapat dideteksi dengan tes dipstick (*Parasight F*) berdasar adanya reaksi antibodi-antigen plasmodium falcifarum HRP-2 <sup>(19,20,26,28)</sup>.

Antigen ke 4 spesies plasmodium pada manusia mempunyai sifat yang sama atau sekurang-kurangnya mempunyai struktur sama, tetapi belum ada bukti yang menunjukkan adanya perbedaan antigen beberapa spesies atau stadium secara kuantitatif maupun kualitatif. Pada *P. falsifarum* diketahui ada 30 macam antigen yang berhubungan dengan parasitemia aseksual, dimana antigen tersebut dibagi menjadi 3 kelompok besar yaitu kelompok L (labil), R (resisten) dan S (stabil). Antigen L dan R berasal dari parasit sendiri, sedangkan antigen S merupakan hasil metabolisme parasit dengan unsur-unsur jaringan host yang berubah <sup>(30,31)</sup>.

Mekanisme yang melindungi manusia terhadap invasi plasmodium masih belum banyak diketahui. Proses kekebalan terhadap malaria berhubungan dengan kekebalan protektif diduga karena adanya penghancuran parasit malaria tetapi mekanismenya belum jelas. Apakah zat anti protektif seperti IgG langsung menyebabkan kehancuran parasit tersebut atau apakah memerlukan kerjasama dengan faktor lain seperti komplemen atau suatu fagositik masih harus diselidiki <sup>(28,30)</sup>.

Infeksi malaria merangsang pembentukan zat anti, namun tidak ada bukti bahwa zat anti tersebut berhubungan dengan kekebalan host. Aktivitas anti berupa Ig G, IgM dan Ig A, dimana konsentrasi Ig G lebih tinggi pada semua usia, sedangkan Ig M mulai tampak pada usia 5 tahun sampai dewasa, meningkat dengan bertambah usia. Hanya anti Ig G yang bersifat protektif terhadap invasi plasmodium falsifarum pada manusia, hal ini dibuktikan dengan pemberian Ig G serum orang dewasa yang kebal kepada anak yang menderita malaria falsifarum, ternyata parasitemianya berkurang secara bermakna. Faktor usia, daya imun hospes dan riwayat penyakit malaria yang pernah diderita memegang peranan penting dalam kekebalan terhadap malaria, karena pada manusia kekebalan tersebut tidak selengkap seperti infeksi virus dan bakteri. Kekebalan terhadap superinfeksi malaria dan untuk mempertahankannya tergantung pada adanya parasit dalam tubuh, walaupun dalam jumlah kecil. Bukti epidemiologi menunjukkan bahwa serangan malaria berulang-ulang diperlukan beberapa tahun untuk tercapainya kekebalan didapat yang efektif, hal ini berhubungan dengan beberapa faktor antara lain usia, perubahan hormonal dan parasit <sup>(28,30)</sup>.

Pada infeksi primer konsentrasi Ig G (paling tinggi dan menetap lebih lama), Ig A dan Ig M dalam serum meningkat secara cepat setelah terjadi parasitemia. Pada orang yang terinfeksi secara terus menerus pembentukan Ig G meningkat terus <sup>(30,31)</sup>.

Kekebalan didapat pada individu terinfeksi secara alamiah dan kronis oleh salah satu spesies malaria adalah spesifik untuk spesies dan strain tersebut, namun hal tersebut hanya pada stadium eritrosik aseksual. Infeksi rekuren mengakibatkan terbentuknya imunitas spesifik alamiah. Fungsinya bukan untuk mencegah infeksi trofozoit tetapi akan mengurangi parasitemia dan gejala klinis yang timbul <sup>(22,28,30)</sup>.

Penderita yang masih hidup dan tidak mendapat pengobatan, secara berangsur-angsur membentuk kekebalan, terlihat dari kemampuannya mengatasi parasitemia yang cukup tinggi tanpa ada manifestasi klinis. Angka parasit (*Parasite Rate*) pada anak antara usia 6–24 bulan tinggi hampir mendekati 100 % dan menimbulkan gejala klinis berat dari anemia sehingga dapat mengakibatkan kematian. Pada usia 3 tahun timbul kekebalan antitoksik (kekebalan ditujukan pada sisa metabolisme parasit yang toksik ) dan gejala klinis mulai berkurang, walaupun angka parasit cukup tinggi. Bila usia bertambah, maka parasitemia menurun secara perlahan yang menunjukkan kekebalan terhadap malaria mulai tercapai dan mencapai titik terendah dengan gejala klinis yang jarang dijumpai bila sudah dewasa <sup>(28,30,35)</sup> .

#### **11. Hubungan G6PD defisiensi dan Malaria :**

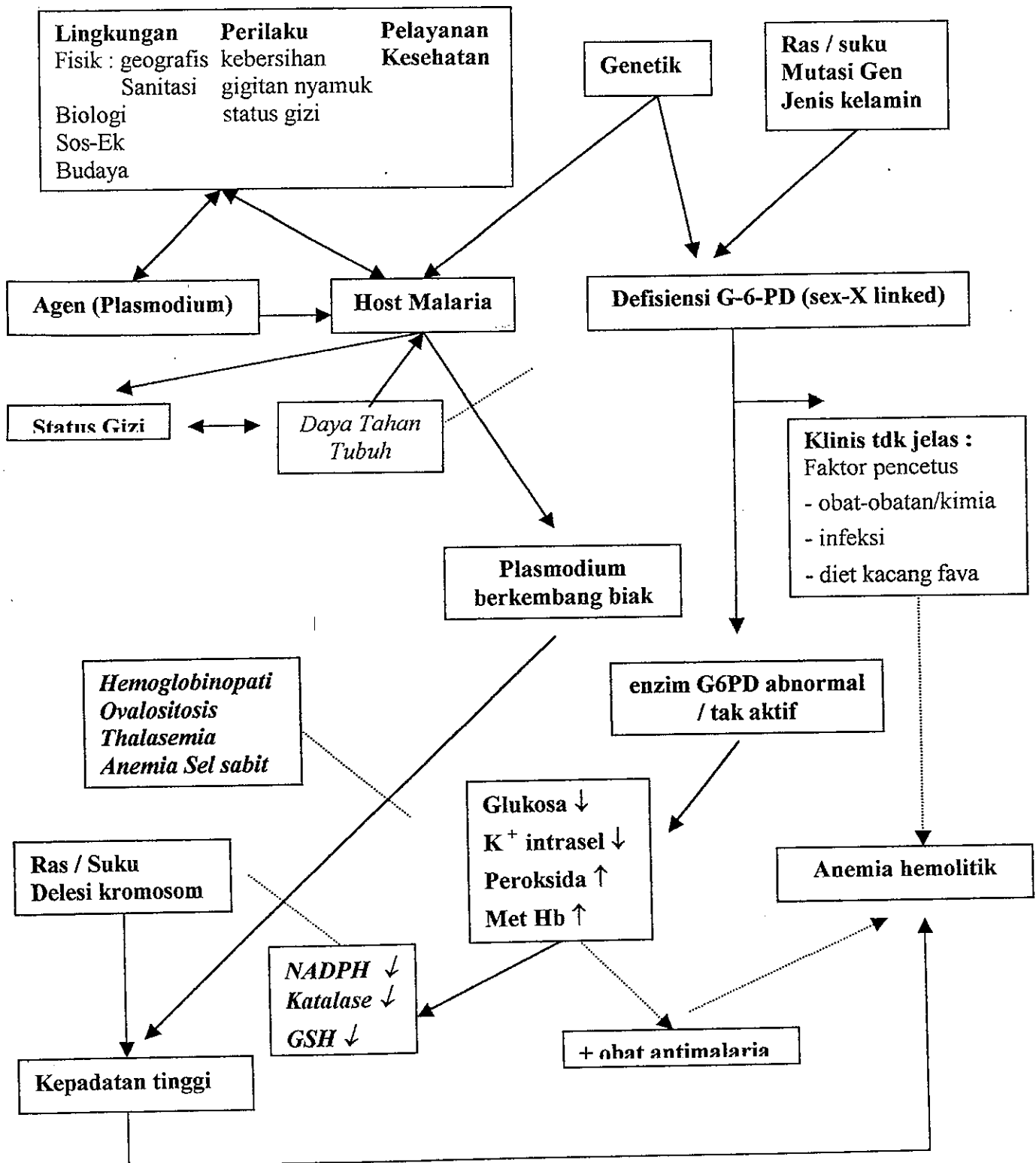
Beberapa hemoglobinopati tertentu (seperti hemoglobin S, hemoglobin F, Thalasemia dan defisiensi G6PD) bersifat protektif dan cenderung selektif secara genetik di daerah endemis malaria. Masih diperdebatkan apakah hal yang berlawanan ini sebagai respon selektif dalam evolusi untuk menghadapi malaria. *Plasmodium falciparum* gagal mencapai pematangan pada anak dengan trait sel sabit. Hal ini diduga karena konsentrasi oksigen yang rendah yaitu 3 %, dan hilangnya kalium intrasel akan menghambat pertumbuhan parasit, serta penurunan pH intrasel  $< 7,0$  akan mengganggu aktivitas  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ . Pada thalasemia dan defisiensi G6PD mekanismenya diduga sama yaitu hilangnya kalium intrasel, pembentukan glukosa hanya 30 % dari normal karena defisiensi enzim, serta diduga parasitnya sendiri sensitif terhadap tingginya kadar oksidan (peroksida) pada individu tersebut <sup>(19,28,30)</sup> .

Plasmodium lebih mudah menyerang / menghancurkan eritrosit (terutama *P. falsifarum*, karena dapat merusak pada semua stadium). Plasmodium mengoksidasi NADPH eritrosit melalui jalur pentosa phosphat untuk metabolismenya dan mengakibatkan defisiensi GSH pada eritrosit. Defisiensi ini makin bertambah pada defisiensi G6PD dan mengakibatkan terjadinya hemolisis, tetapi peroksidase yang timbul juga dapat membatasi perkembangan plasmodium. Namun setelah beberapa kali siklus, plasmodium dapat beradaptasi hingga mampu menghasilkan G6PD sendiri untuk mengurangi ketergantungan GSH. Studi *in Vivo* menunjukkan bahwa kepadatan parasitemia *P. falsifarum* cenderung rendah pada wanita defisiensi G6PD heterozygous (Gd+/Gd-) dibanding subyek normal. *In vitro* menunjukkan invasi *P. falsifarum* pada defisiensi G6PD adalah normal, tetapi pertumbuhan intraseluler (terutama schizogoni) terganggu. Hal ini menjelaskan kenapa pada genetik mosaik relatif terlindung sedangkan hemizygot tidak. Pada individu *X-inactivation-liked-mosaicism* terjadi seleksi pada salah satu dari pasangan gen, mengalami eliminasi kromosom abnormal yang merugikan atau seleksi mosaik. Penelitian Marina Cappadaro dkk (1998) menunjukkan phagositosis parasit oleh *monosit human adherent* menunjukkan bahwa stadium cincin pada defisiensi G6PD varian medeterian phagositosis 2,3 kali lebih tinggi dibanding individu normal, diduga hal ini karena pada defisiensi G6PD terjadi deplesi GSH yang menyebabkan sel sangat rentan terhadap kerusakan bila stres oksidasi, dimana kerusakan ini memudahkan fagositosis oleh monosit. Pada stadium trofozoit tidak menunjukkan perbedaan dalam maturasi trofozoit (5,18,19,37).

Studi keuntungan defisiensi G6PD adalah kemampuan melindungi terhadap infeksi malaria khususnya falsifarum, baik pada hemi/homogyzous dan heterogygous, tetapi studi lain penunjukkan kemampuan tersebut hanya pada heterogygous wanita. Hal ini kemungkinan karena *micro-enviroment* untuk tumbuh kembang plasmodium falsifarum terganggu. Diduga mekanismenya sama seperti pada penderita thalasemia, yaitu karena hilangnya kalium intra sel sehingga pertumbuhan plasmodium terganggu. Selain itu dapat juga diakibatkan plasmodium sendiri sensitif terhadap peroksida (oksidan), yang diketahui pada defisiensi G6PD kadar oksidan dalam eritrosit lebih banyak di banding antioksidan. Pada individu normal diketahui bahwa *reduced gluthatione* melindungi parasit dari kerusakan karena oksidan <sup>(2,19,37,38)</sup>

Di Indonesia malaria tetap endemis sedangkan pengobatan radikal dengan menggunakan obat malaria sangat penting dalam mengobati penderita, tetapi perlu diingat bahwa beberapa obat dapat mencetuskan terjadinya anemia hemolitik pada defisiensi G6PD. Untuk itu penanganan malaria pada penderita defisiensi G6PD perlu penanganan lebih teliti dan seksama. Karena hanya obat primakuin yang tetap tersedia untuk mengobati kekambuhan beberapa tipe malaria, sehingga pemberian primakuin pada defisiensi G6PD dapat diberikan, namun harus dengan pengawasan ketat. Dosis pemberiannya lebih kecil dan jangka waktu lebih lama (2-3 tablet per minggu dalam jangka waktu 8-30 minggu) <sup>(17)</sup>.

## B. KERANGKA TEORI



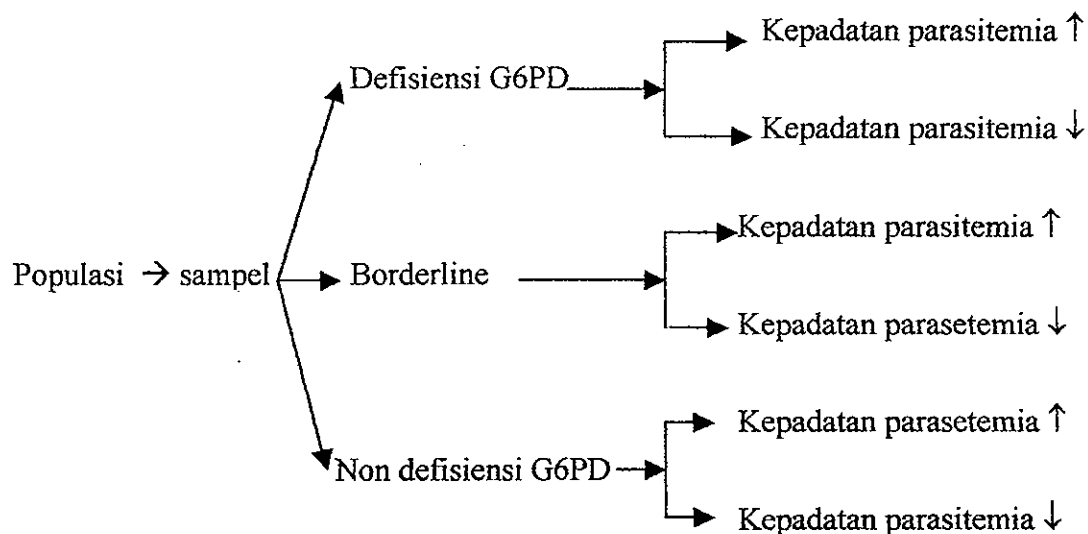


### BAB III

## BAHAN DAN CARA PENELITIAN

### A. RANCANGAN PENELITIAN : deskriptif analisis

### B. ALUR PENELITIAN



### C. LOKASI PENELITIAN

Wilayah penelitian ditetapkan berdasar hasil surveilance tahun 2002 yaitu di Sekolah Dasar yang termasuk daerah endemis malaria tinggi, HIA < 50 per mil yaitu SD yang termasuk dalam wilayah kerja Puskesmas Waingapu, Kanimbaru dan Melolo.

### D. WAKTU PENELITIAN

Penelitian telah dilakukan pada bulan Januari 2003. Penetapan waktu penelitian berdasar pola perkembangan penyakit malaria

## E. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

Besarnya sampel dihitung berdasar estimasi resiko relatif pada penelitian perkiraan pada populasi tunggal dengan rumus  $n$ . Derajat kemaknaan  $100 (1-\alpha) \%$  <sup>(39)</sup>

Prevalensi anak usia sekolah dengan defisiensi G6PD yang terpapar malaria belum diketahui. Simpangan baku pada kelompok adalah  $S = 10$ , dengan tingkat ketepatan absolut dari beda nilai rerata adalah  $X_a - X_o = 4$ . Derajat kemaknaan ditentukan  $95 \%$ , presisi relatif  $10 \%$  ( $Z\alpha = 1,960$ ), power  $90 \%$  ( $Z\beta = 1,282$ ), maka besar sampel adalah :

$$\text{Rumus : } n = \left\{ \frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X_a - X_o} \right\}^2$$

$n$  : besar sampel

$s$  : simpangan baku pada kelompok

$X_a - X_o$  : beda nilai rerata

$Z\alpha$  : tingkat kemaknaan

$Z\beta$  = besar power <sup>(39)</sup>.

menurut rumus, maka jumlah sampel yang diperlukan adalah 65 orang

- cara pemilihan sampel anak usia sekolah defisiensi G6PD berdasarkan proporsi pada daerah endemis tinggi, HIA < 50 per mil
- bila ditemukan kasus defisiensi G6PD kurang dari perhitungan besar sampel, maka seluruh kasus akan diikuti dalam penelitian

## F. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

Kriteria inklusi adalah anak usia sekolah di Kabupaten Sumba Timur dan mereka tidak bepergian jauh paling sedikit dalam masa penelitian ini. Dan memberikan persetujuan mengikuti penelitian ini bagi anak usia di atas 7 tahun atau dari orang tua / wali bagi anak usia di bawah 7 tahun setelah mendapat inform consent

Kriteria eksklusi adalah mereka yang pindah sekolah/pindah rumah sehingga tidak dapat di evaluasi lagi. Dan mereka yang positif mempunyai hemoglobinopati yang lain : seperti Thalasemia, sikle sel anemia dan ovalositosis.

#### **G. PENGUMPULAN DATA**

1. kuesioner data dasar
2. sediaan preparat darah tipis dan darah tebal
3. hasil pemeriksaan skrining G6PD

#### **H. BAHAN DAN CARA**

- Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dicatat dengan kuesioner dasar yang meliputi data dasar dan pohon keluarga (pedigree). Dilakukan pemeriksaan antropometri (umur, jenis kelamin, BB, TB, LLA, TCF) dan data prestasi belajar (nilai raport) serta dilakukan pemeriksaan kesehatan tanpa memandang adanya *induce* pada anak tersebut (dilakukan pada anak yang sehat maupun yang sakit malaria), namun bila sampel mengalami serangan malaria dalam waktu penelitian, gejala klinis tetap dicatat pada lembaran pemantauan (kuesioner).
- Penelitian dibantu guru sekolah, bidan desa, perawat Puskesmas dan juru malaria desa untuk pengambilan sampel darah
- Pengambilan sampel darah dilakukan saat kunjungan pertama kali dan sampel darah untuk malaria dibuat sediaan darah tipis dan darah tebal. Sediaan darah tipis difiksasi dengan metanol selama 2 menit/kering, kemudian diberi larutan giemsa selama 20 menit (dengan perbandingan 10 cc larutan buffer (aquadest) dan 1 cc larutan giemsa,

kemudian dicuci dengan air yang mengalir dan keringkan. Sediaan darah tebal tidak difiksasi, langsung diberi larutan Giemsa selama 20 menit, kemudian dicuci dengan air yang mengalir dan keringkan. Untuk uji Kappa terhadap hasil pemeriksaan kepadatan parasit malaria, preparat darah tipis dan darah tebal kami konfirmasi dengan pemeriksaan oleh petugas laboratorium pusat penelitian dan pengendalian penyakit malaria di Salatiga, Jawa tengah.

- Pada sampel positif menderita malaria selama pemantau diberikan terapi.
- Pemeriksaan skrining test defisiensi G6PD dengan metode Cincin Formazan. Pemeriksaan G6PD dilakukan di Laboratorium bagian Antropologi University of Tokyo Jepang. Prosedur persiapan pembuatan agar gel : buat larutan bufer dari 10 ml 1 M Tris HCl (pH 6,5) dan 2 ml 0,5 M  $MgCl_2$ , dimasukkan dalam tabung ukur 100 ml dan tambahkan air bersih hingga mencapai 100 ml. Kemudian 100 ml larutan bufer tersebut dibagi menjadi 2 yaitu 25 ml di tambahkan dengan campuran 125 mg  $G6PNa_2$  (Glucose-6-Phosphate disodium salt) + 25 mg NADP (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidised) + 25 mg PMS (phenazine methosulphate) dan 25 mg MTT ( 4,5—dimethyl-2-thiazoly)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide). Kemudian campuran ini ditutup dengan plastik dan aluminium foil serta ditaruh di ruang gelap. catat waktu perubahan warnanya (dalam menit). Bagian yang kedua 75 ml larutan bufer dicampurkan dengan 1 g agar powder dan dihangatkan sampai larutan tercampur sempurna (warna jernih). Kemudian kedua larutan tadi (25 ml dan 75 ml) dicampurkan dengan suhu 55 oC, campuran tersebut dimuat dalam 4 plate. Setelah agar keras dapat diletakkan disk kecil sampel darah (diameter 3 mm) diatas agar dan ditekan pada permukaan agar. (1 plate memuat 40 sampel darah). Plate

tersebut ditutup dengan alumonium foil dan diletakkan dalam refrigator atau ruang dengan suhu rendah. Inkubasi selama 8 jam. Hasil dilihat keesokan hariannya. Bila hasil borderline, pembacaan hasil ditunggu sampai 3 hari.

## I. DEFINISI OPERASIONAL

Diagnosis defisiensi G6PD : berdasar hasil pemeriksaan skrining *Formazan ring method for whole blood* dari hasil pembentukan cincin :

- Normal : cincin besar warna biru ukuran 7-8 mm
- Boderline : cincin sedang warna biru kecoklatan ukuran 3- 7 mm
- Defisiensi : cincin kecil coklat ukuran < 3 mm.

Diagnosis malaria ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan apusan darah. Diagnosis pasti dengan ditemukan plasmodium pada sedian darah tepi dan darah tebal. Kepadatan parasitemia dihitung berdasarkan jumlah parasit aseksual (stadium parasit) dibagi jumlah lapangan pandang yang diperiksa. Metode semikuantitatif untuk hitung parasit (*parasit count*) pada sediaan darah (SD) tebal adalah sebagai berikut :

- : SD negatif (tidak ditemukan parasit dalam 100 lapangan pandang)
- + : SD positif 1 (ditemukan 1 – 10 parasit /100 lapangan pandang)
- ++ : SD positif 2 (ditemukan 11- 100 parasit/100 lapangan pandang)
- +++ : SD positif 3 (ditemukan 1 – 10 parasit/1 lapangan pandang)
- ++++ : SD positif 4 (ditemukan 11-100 parasit/1 lapangan pandang)
- Kepadatan tinggi bila didapatkan hasil + 3 atau lebih
- Kepadatan rendah bila didapat hasil +2 atau kurang <sup>(40)</sup>.

## **J. Analisa Data**

- Sampel dikelompokkan berdasar jenis kelamin, asal suku, status gizi (status anemia)
- Analisa data dengan menggunakan regresi logistik SPSS 10.5

## **K. KETERBATASAN DALAM PENELITIAN**

1. Penelitian ini hanya untuk mengetahui hubungan risiko defisiensi G6PD dalam hal kepadatan parasitemia malaria dalam kurun waktu singkat. sedangkan faktor lain penyebab malaria dianggap sama untuk masing-masing kelompok.
2. tidak dilakukan pemeriksaan PCR untuk menentukan varian defisiensi G6PD
3. kemungkinan nantinya jumlah sampel lebih sedikit dari jumlah sampel yang seharusnya dalam mencari hubungan kemaknaan .
4. seharusnya pada awal penelitian sampel harus bebas dari penyakit malaria (klinis dan laboratorium), namun hal ini sulit dilakukan pada daerah endemis malaria.
5. Tidak semua penderita ditindaklanjuti sehubungan dengan jarak, waktu, tenaga serta biaya yang sangat terbatas

## BAB IV

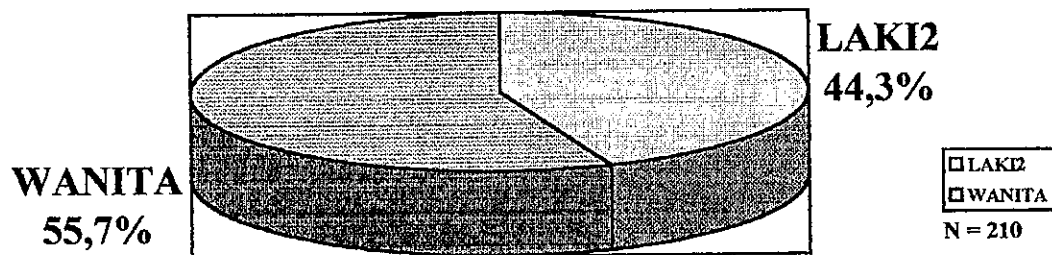
### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### A. HASIL PENELITIAN

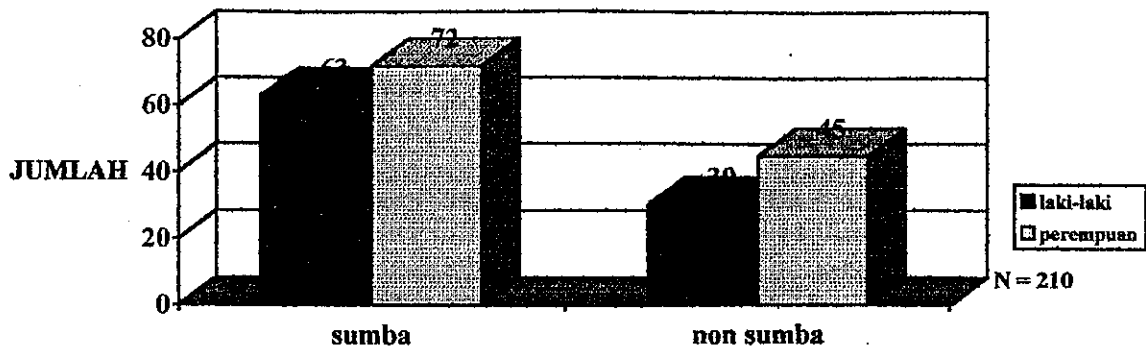
##### \* Gambaran deskriptif sampel

gambaran deskripsi untuk melihat besarnya proporsi masing-masing variabel bebas berdasar tingkatan yang diduga berhubungan dengan kadar enzim G6PD dan kasus malaria pada subyek penelitian.

Dari 210 jumlah sampel anak usia sekolah dasar kelas IV dan V, distribusi usia subyek penelitian adalah antara 96 bulan (8,2 tahun) sampai 168 bulan (14,0 tahun) dengan rata-rata usia adalah 138,8 bulan ( 11,5 tahun). Perbandingan jenis kelamin sampel adalah 93 anak laki-laki (44,3 %) dan 117 anak perempuan (55,7 %). Dari 93 anak laki-laki 63 anak (67,7%) berasal dari suku sumba dan 30 anak (32,3%) berasal dari suku non sumba. Dari 117 anak perempuan 72 (61,5 %) anak berasal dari suku sumba dan 45 (38,5%) anak berasal dari suku non sumba (suku non sumba adalah suku Flores, Timor, Sabu dan Jawa (gambar 6 dan 7).

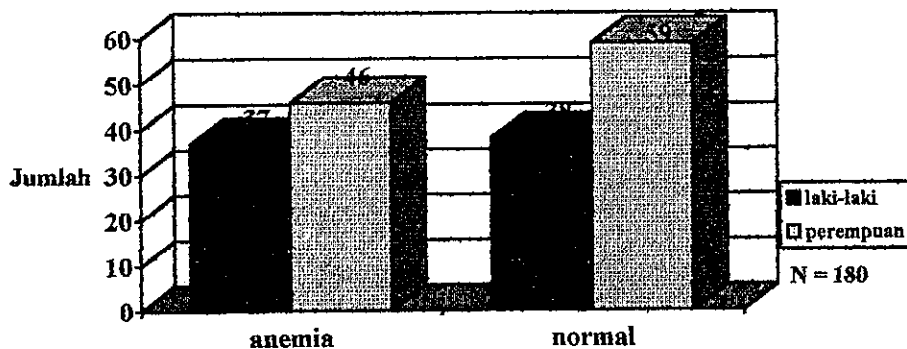


GAMBAR 6. PROPORSI SAMPEL BERDASAR JENIS KELAMIN



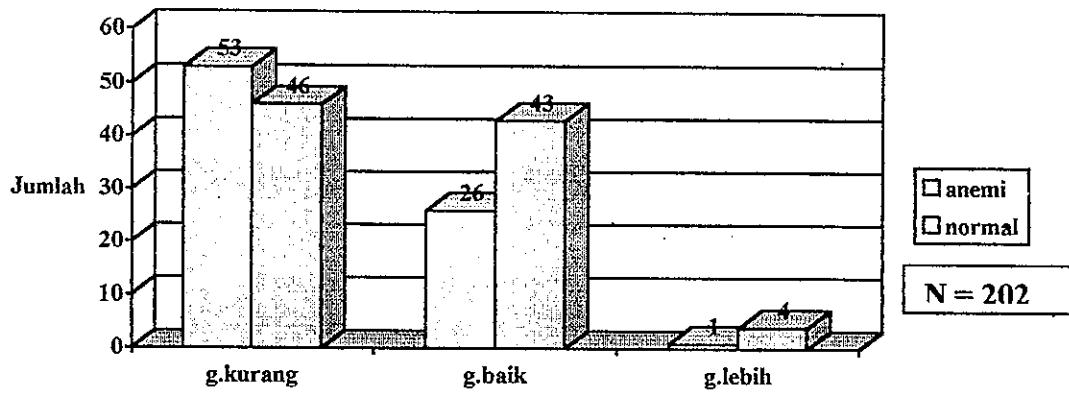
GAMBAR 7. PROPORSI ASAL SUKU BERDASAR JENIS KELAMIN

Dari status gizi ; 119 anak (58,9%) adalah gizi kurang, 78 anak gizi baik (38,6%) dan 5 anak gizi lebih ( 2,5%) (gambar 9). Diketahui bahwa 83 sampel (46,1 %) menderita anemia ( $Hb < 12 \text{ gr\%}$ ) dan 97 anak (53,9%) tidak anemi (gambar 8). Dari gambaran anemia ditemukan 15 anak (37,5%) anemi hipokrom makrositik, 3 anak (7,5%) anemi hipokrom normositik, 2 anak (5%) anemi hipokrom mikrositik, 6 anak (15%) anemi normokrom makrositik, 2 anak (5 %) anemi normokrom normositik, 2 anak (5%) anemi normokrom mikrositik serta 5 anak ( 12,5%) anemi hiperkrom makrositik, 4 anak (10%) anemi hiperkrom normositik dan 1 anak (2,5%) anemi hiperkrom mikrositik (gambar 10 dan 11).

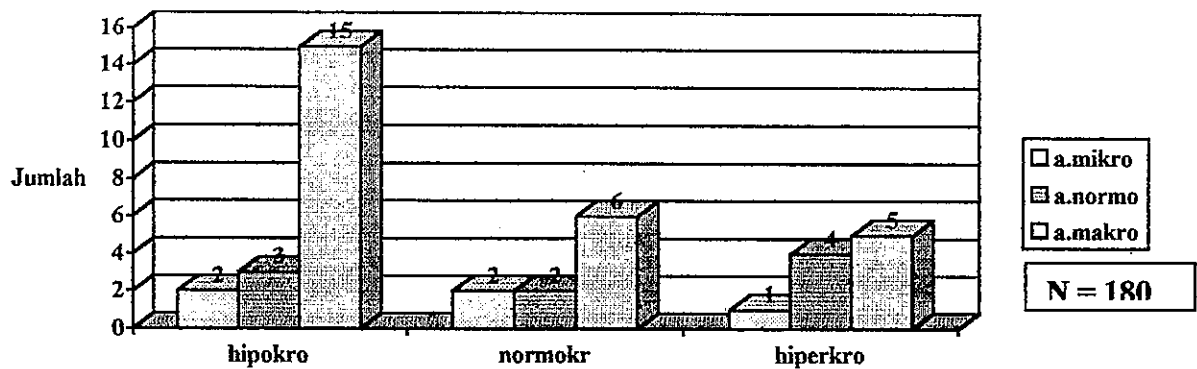


GAMBAR 8. PROPORSI ANEMIA DAN NON ANEMIA BERDASAR JENIS KELAMIN

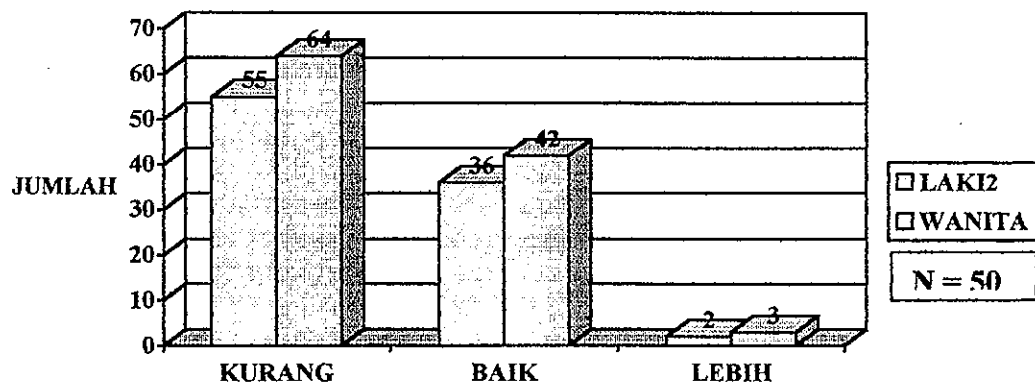




GAMBAR 9. PROPORSI STATUS GIZI SAMPEL BERDASAR JENIS KELAMIN



GAMBAR 10. STATUS GIZI BERDASAR ANEMI DAN NON ANEMIA



GAMBAR 11. GAMBARAN ANEMIA BERDASAR UKURAN MCV DAN MCHC

Pemeriksaan kadar enzim G6PD pada 210 jumlah sampel ditemukan 166 sampel (78,4%) kadar enzimnya normal (ukuran cincin 7 - 8 mm), 25 sampel (12,3%) kadar enzimnya borderline (ukuran cincin 3 - 7 mm) dan 19 sampel (9,3 %) mengalami defisiensi enzim G6PD (ukuran cincin < 3 mm).

Pemeriksaan kromosom didapat 19 anak (11 anak laki-laki dan 8 anak perempuan) mengalami delesi (12,3 %) dan 139 anak (60 anak laki-laki dan 79 anak perempuan) tidak mengalami delesi (87,7%).

- Analisa statistik variabel

Analisa dua variabel dilakukan dengan perhitungan statistik terhadap variabel bebas yang diduga berhubungan dengan kadar enzim G6PD dan kepadatan malaria pada subyek penelitian. Perhitungan statistik menggunakan komputer dengan program SPSS 10.5 for windows menggunakan Regresi logistik untuk menghitung risiko relatif dari setiap variabel bebas.

Pemeriksaan kadar enzim G6PD berdasar jenis kelamin, dari 93 anak laki-laki didapatkan kadar enzim normal 77 anak (36,7%), borderline 8 anak (3,8%) dan defisiensi 8 anak (3,8%). Dari 117 anak perempuan, didapatkan 89 anak (42,4%) kadar enzimnya normal, borderline 17 anak ( 8,1%) dan defisiensi 11 anak (5,2%). Tampak tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dan kadar G6PD ( $p=0.385$  ( $p>0.05$ )). Untuk jenis kelamin laki-laki tidak berhubungan bermakna dengan kejadian defisiensi G6PD ( $p=0.723$ , wald : 0.126, *prevalance ratio* (PR) : 0.841, *Confidence Interval* (CI) 95% : 0.322-2.196). Jenis kelamin laki-laki juga tidak berhubungan bermakna dengan kejadian G6PD borderline ( $p=0.182$ , wald 1.782, PR : 0.544, CI 95% : 0.222 – 1.330). (Tabel 7).

Tabel 7. Distribusi hasil pemeriksaan G6PD berdasar Jenis Kelamin

Variabel	Hasil pemeriksaan G6PD						Jumlah	
	Defisiensi	%	Borderline	%	normal	%	total	%
Laki-laki	8	3,8	8	3,8	77	36,7	93	44,3
Perempuan	11	5,2	17	8,1	89	42,4	117	55,7
Jumlah	19	9,0	25	11,9	166	79,1	210	100

Tabel 8. Distribusi hasil pemeriksaan G6PD berdasar Asal Suku sampel

Variabel	Hasil pemeriksaan G6PD						Jumlah	
	Defisiensi	%	Borderline	%	normal	%	total	%
Sumba	9	4,3	19	9,1	107	50,9	135	64,3
Non sumba	10	4,8	6	2,8	59	28,1	75	35,7
Jumlah	19	9,1	25	11,9	166	79,0	210	100

Berdasar asal suku, dari 19 anak yang defisiensi didapatkan 9 anak (4,3%) berasal dari suku sumba dan 10 anak (4,8%) dari suku non sumba. Dari 25 anak yang boderline, 19 anak (9,1%) berasal dari suku sumba dan 6 anak (2,8%) dari suku non sumba. Dari 166 anak yang normal 107 anak (25,9%) berasal dari suku sumba dan 59 anak (28,1%) dari suku non sumba. Juga tampak tidak terdapat hubungan yang bermakna antara asal suku dengan kadar G6PD ( $p=0.146$  ( $p>0.05$ )). Untuk asal suku sumba tidak terdapat hubungan bermakna dengan kejadian defisiensi G6PD ( $p=0.150$ , wald : 2.068, PR : 0.496, CI 95% : 0.191 - 1.290. Suku Sumba juga tidak terdapat hubungan bermakna dengan kejadian G6PD borderline ( $p=0.261$ , wald : 1.265, PR : 1.746, CI 95% : 0.661 – 4.612). (Tabel 8)

Tabel 9. Distribusi hasil pemeriksaan G6PD berdasar Status Gizi

Variabel	Hasil pemeriksaan G6PD						Jumlah	
	Defisiensi	%	Borderline	%	normal	%	total	%
Gizi Kurang	14	6,9	13	6,4	92	45,5	119	58,9
Gizi Baik	4	2,0	9	4,5	65	32,2	78	38,6
Gizi Lebih	1	0,5	1	0,5	3	1,5	5	2,5
Jumlah	19	9,4	23	11,4	160	79,2	202	100

Missing 8 : karena data tidak lengkap

Ditemukan 14 anak (6,9%) pada defisiensi G6PD dan 13 anak (6,4%) G6PD borderline menderita gizi kurang dan 4 anak (2,0%) defisiensi G6PD dan 9 anak (4,5%) status gizi baik dan 1 anak (0,5%) yang status gizi lebih. Tidak terdapat hubungan bermakna antara status gizi dengan kadar G6PD ( $p=0.450$  ( $p>0.05$ )). Status gizi kurang tidak berhubungan bermakna dengan kejadian defisiensi G6PD ( $p=0.510$ , wald 0.434, PR : 0.457, CI 95% : 0.04433 – 4.701). Status gizi kurang juga tidak berhubungan bermakna dengan kejadian G6PD borderline ( $p=0.472$ , wald : 0.518, PR : 0.424, CI 95% : 0.04098 – 4.385). (tabel 9).

Tabel 10. Distribusi hasil pemeriksaan G6PD berdasar kadar Hemoglobin

Variabel	Hasil pemeriksaan G6PD						Jumlah	
	Defisiensi	%	Borderline	%	normal	%	total	%
Anemia	8	4,5	11	6,1	64	35,5	83	46,1
Normal	10	5,6	11	6,1	76	42,2	97	53,9
Jumlah	18	10,0	22	12,2	140	77,8	180	100

Missing 30 : karena sampel darah rusak

Pada defisiensi G6PD 8 anak (4,5%) mengalami anemi dan 10 anak (5,6%) tidak anemi dan pada borderline 11 anak (6,1%) yang anemi maupun tidak anemi. Tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar hemoglobin (anemia) dengan kadar G6PD ( $p=0.922$  ( $p>0.05$ )). Keadaan anemia tidak berhubungan bermakna dengan kejadian defisiensi G6PD ( $p=0.919$ , wald 0.010, PR : 0.950, CI 95% : 0.354 - 2.55). keadaan anemi juga tidak berhubungan dengan kejadian G6PD borderline ( $p= 0.708$ , wald : 0.010, PR : 0.950, CI 95% : 0.354 – 2.550). (tabel 10).

Tabel 11. Distribusi hasil pemeriksaan G6PD berdasar pemeriksaan kromosom

Variabel	Hasil pemeriksaan G6PD						Jumlah	
	Defisiensi	%	Borderline	%	Normal	%	total	%
Delesi	1	0,6	1	0,6	17	10,8	19	12,0
Without delesi	12	7,6	20	12,6	107	67,8	139	88,0
Jumlah	13	8,2	21	13,3	124	78,5	158	100

Missing 52 : karena sampel darah rusak dan tidak ada data

Pada defisiensi G6PD 8 anak (semuanya anak laki-laki) (61,5%) pemeriksaan kromosom tanpa mengalami delesi dan 5 anak perempuan (38,5%) (1 anak mengalami delesi dan 4 anak kromosomnya tidak mengalami delesi). Dari 21 anak dengan G6PD borderline hanya 1 anak yang mengalami delesi kromosom yaitu anak laki-laki. Tidak terdapat hubungan bermakna ada atau tidak adanya delesi kromosom dengan kadar G6PD ( $p=0.387$  ( $p>0.05$ )). Adanya delesi kromosom tidak berhubungan bermakna dengan kejadian defisiensi G6PD ( $p= 0.548$ , wald : 0.362, PR : 0.525, CI 95% : 0.06402 - 4.297 antara ada tidaknya delesi kromosom dengan kelompok defisiensi G6PD. Adanya delesi kromosom tidak berhubungan bermakna

dengan kejadian G6PD borderline ( $p=0.274$ , wald : 1.195, PR : 0.315, CI 95% : 0.03961 – 2.500). (tabel 11).

Tabel 12. Distribusi hasil pemeriksaan G6PD berdasar sediaan darah adanya plasmodium

Variabel	Hasil pemeriksaan G6PD						Jumlah	
	Defisiensi	%	Borderline	%	Normal	%	total	%
Malaria (+)	7	3,3	2	1,0	13	6,2	22	10,5
Malaria (-)	12	5,7	23	10,9	153	72,9	188	89,5
Jumlah	19	9,0	25	11,9	166	79,1	210	100

Hasil pemeriksaan malaria pada sediaan darah dihubungkan dengan pemeriksaaan kadar G6PD didapatkan, pada defisiensi G6PD 7 anak (3,3%) positif malaria dan 12 anak (5,7%) hasilnya negatif. Terdapat hubungan bermakna antara malaria positif dengan kadar G6PD ( $p=0.005$  ( $p<0.05$ )). Untuk malaria positif terdapat hubungan bermakna dengan kejadian defisiensi G6PD ( $p=0.001$ , Wald : 11.968, PR : 6.865, CI 95% : 2.307 – 20.433. Untuk malaria positif tidak terdapat hubungan bermakna dengan kejadian G6PD borderline ( $p=0.977$ , Wald : 0.001, PR : 1.023, CI 95% : 0.217 – 4.831). (tabel 12).

Tabel 13. Distribusi kepadatan parasit malaria berdasar asal Suku sampel

Variabel	Kepadatan malaria				Jumlah	
	Kepadatan Tinggi	%	Kepadatan rendah	%	Total	%
Sumba	7	3,3	128	60,9	135	64,3
Non Sumba	5	2,4	70	33,3	75	35,7
	12	6,7	198	94,2	210	100

Dari tabel 13 tampak kepadatan tinggi ditemukan pada 7 anak (3,3%) asal suku Sumba dan 5 anak (2,4%) asal non sumba. Tidak terdapat hubungan bermakna antara asal suku dengan kepadatan parasit malaria ( $p=0.658$ , PR : 0.766, CI 95% : 0.234 – 2.502). Risiko Asal suku Sumba dengan terjadinya kepadatan parasit malaria tinggi adalah PR : 0.778, CI 95% : 0.256 - 2.366. Risiko Asal suku Sumba dengan terjadinya kepadatan parasit malaria rendah adalah PR : 1.016, CI 95% 0.945 – 1.092).

Tabel 14. Distribusi kepadatan parasit malaria berdasar Status Gizi

Variabel	Kepadatan malaria				Jumlah	
	Kepadatan Tinggi	%	Kepadatan rendah	%	Total	%
Gizi Kurang	9	4,5	110	54,5	119	58,9
Gizi Baik	2	1,0	76	37,6	78	38,6
Gizi Lebih	1	0,5	4	2,0	5	2,5
	12	6,0	190	94,0	202	100

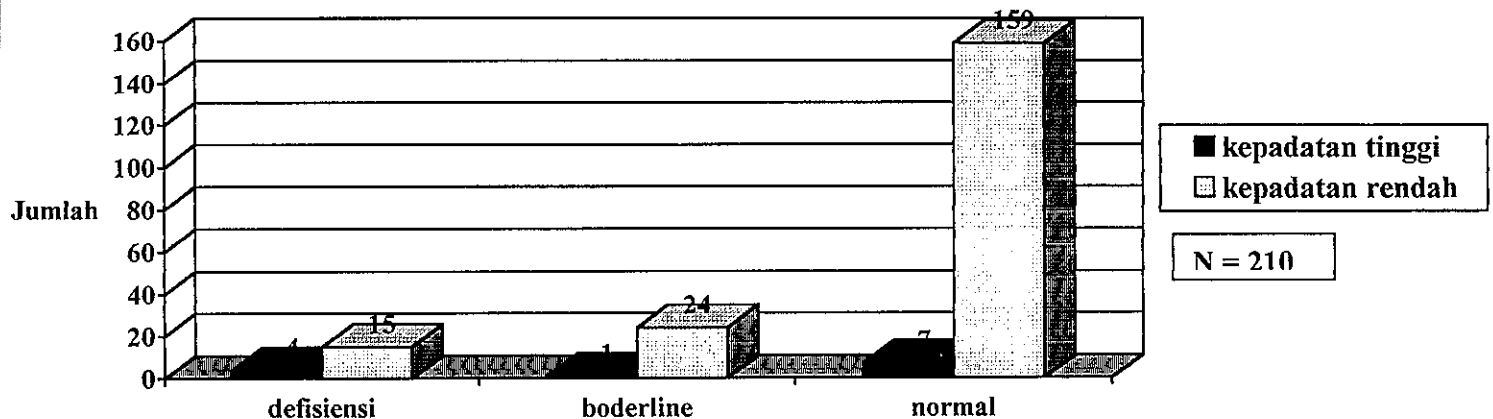
Missing 8 : karena data tidak lengkap

Tabel 16. Distribusi kepadatan parasit malaria berdasar kadar hemoglobin

Variabel	Kepadatan malaria				Jumlah	
	Kepadatan Tinggi	%	Kepadatan rendah	%	Total	%
Anemia	11	6,1	72	40,0	83	46,1
Normal	1	0,6	96	53,3	97	53,9
	12	6,7	168	93,3	180	100

Missing 30 : karena sampel darah rusak

Bila dihubungkan dengan anemi dan non anemi, kepadatan tinggi ditemukan 11 anak ( 6,1%) anemi dan 1 anak (0,6%) pada non anemi. Terdapat hubungan bermakna antara kadar hemoglobin dengan kepadatan parasit malaria  $p=0.011$ , PR : 14.667, CI 95% : 1.851 – 116.207. Risiko kejadian anemia dengan kepadatan parasit tinggi adalah PR : 12.855, CI 95% : 1.695 – 97.494. Risiko kejadian anemia dengan kepadatan parasit rendah adalah PR : 0.877, CI 95% : 0.804 – 0.956. (tabel 16).



GAMBAR 12. HASIL PEMERIKSAAN KEPADATAN MALARIA PADA SEDIAAN DARAH BERDASAR HASIL PEMERIKSAAN KADAR G6PD



Tabel 17. Distribusi Hubungan Hasil pemeriksaan G6PD dengan kepadatan malaria

Kepadatan malaria	Hasil pemeriksaan G6PD						Jumlah	
	Defisiensi	%	Borderline	%	Normal	%	total	%
Kepadatan Tinggi	4	1,9	1	0,5	7	3,3	12	5,7
Kepadatan Rendah	15	7,1	24	11,4	159	75,7	198	94,3
Jumlah	19	9,0	25	11,9	166	79,0	210	100

Dari kepadatan malaria 15 anak (7,6%) defisiensi G6PD kepadatannya rendah dan hanya 4 anak (1,4%) yang kepadatan malaria tinggi. Pada borderline 24 anak (11,4%) dengan kepadatan rendah dan hanya 1 anak (0,5 %) dengan kepadatan tinggi. Pada G6PD normal 7 anak (3,3%) dengan kepadatan tinggi dan 159 anak (75,7%) dengan kepadatan rendah. Terdapat hubungan bermakna antara kepadatan parasit malaria dengan kadar G6PD  $p=0.049$  ( $p<0.05$ ). Pada kepadatan parasit tinggi terdapat hubungan bermakna dengan kejadian defisiensi G6PD ( $p=0.008$ , wald 6.965, PR : 6.057, CI 95% : 1.590 - 23.079 . Untuk kepadatan malaria tinggi tidak terdapat hubungan bermakna dengan G6PD borderline ( $p= 0.946$ , wald : 0.003, PR : 0.946, CI 95% : 0.111 – 8.034. (gambar dan tabel 17).

## B. Pembahasan

Pada prinsipnya metode penelitian epidemiologi saat ini dapat diterapkan untuk penelitian lain seperti pada kasus ovalositosis, thalasemia, sel sabit dsb. Informasi yang diperoleh dari studi ini penting dalam pengobatan pada malaria di daerah endemis malaria dan membuktikan adanya hubungan distribusi resistensi alamiah malaria dengan kejadian malaria di daerah endemis malaria.

Kejadian kesakitan malaria menurut waktu yang didasarkan pada AMI, terlihat peningkatan sejak tahun 1998 sampai tahun 2001. kejadian kesakitan tersebut menurut bulan kejadian untuk menggambarkan puncak penularan. Dari data tahun 1998-2001 menggambarkan puncak penularan pada bulan april (gambar 3)

Dimana dari hasil stratifikasi daerah malaria tahun 2001, dari 139 desa, 106 desa termasuk *High Incidence Area* (HIA), 31 desa *medium incidence area* (MIA) dan hanya 2 desa yang termasuk *low incidence area* (LIA). Apabila dibandingkan dengan tujuan akhir pelita VI yaitu  $AMI < 170$  per 1000 penduduk, maka Kabupaten Sumba Timur, apabila dilihat dari indikator morbiditas (AMI) secara keseluruhan belum mencapai harapan.

Subyek penelitian adalah anak usia sekolah dasar kelas IV dan V di daerah endemis malaria (HIA). Usia sampel antara 8,2 tahun dan 14,0 tahun dengan rata-rata usia 11,5 tahun, jenis kelamin 93 anak laki-laki (44,3%) (63 anak berasal dari suku sumba dan 30 anak berasal dari suku non sumba) dan 117 anak perempuan (55,7%) (72 anak berasal dari suku sumba dan 45 anak berasal dari suku non sumba). Jumlah sampel merata berdasar jenis kelamin, asal suku sumba dan non sumba sampel (gambar 5 dan 6).

Dari status gizi sampel sebagian besar (58,9%) menderita gizi kurang dan hampir separonya (46,1%) juga menderita anemi, dimana sebagian besar aneminya (37,5%) adalah anemi hipokrom makrositik (gambar 7,8 dan 9).

Pemeriksaan G6PD sampel didapatkan 166 anak (79%) kadar enzimnya normal, 25 anak (11,9%) kadarnya borderline dan 19 anak (9%) mengalami defisiensi enzim G6PD. Proporsi defisiensi G6PD 9% pada studi ini sesuai dengan perkiraan sebelumnya bahwa frekuensi defisiensi G6PD di Populasi di Indonesia berkisar 1 – 14% (Tabel. 1). Sebagai perbandingan frekuensi defisiensi G6PD pada berbagai populasi di Indonesia adalah sebagai berikut : Soemantri dkk (1985) melakukan penelitian pada laki-laki suku Jawa di Rembang didapatkan hasil Gd- 9,46 %, hasil ini lebih tinggi dibanding hasil penelitian yang dilakukan Suradi dkk (1979), Kirkman dan Lie Injo (1982) di Jakarta yaitu 3 %. Tingginya frekuensi tersebut sangat mungkin berhubungan dengan endemis malaria di daerah penelitian. Brequet dkk (1982) meneliti penduduk terisolir di Bali ditemukan Gd- sebesar 10,8 % dibanding dengan hasil penelitian di Bali bagian Timur yaitu sebesar 2 %. <sup>(3,7,8)</sup>. Penelitian Suharti dkk di pulau Babar, Tanimbar, Kur dan Romang di propinsi Maluku. Pulau tersebut juga merupakan daerah endemis malaria, insiden defisiensi G6PD adalah 1,6–6,7 % <sup>(9)</sup>. Penelitian Sofro dkk (1994) di Medan terhadap 134 individu dewasa didapatkan 43,4 % laki-laki mengalami defisiensi, hal yang sama juga didapat dari penelitian Pramuji dkk di Palembang (1995) <sup>(9)</sup>.

Berdasar jenis kelamin, pada anak laki-laki 8 anak (3,8%) mengalami defisiensi G6PD, 8 anak (3,8%) G6PD borderline. Pada anak perempuan 11 anak (5,2%) mengalami defisiensi G6PD, 17 anak (8,1%) G6PD borderline. Berdasar asal suku,

anak suku sumba 9 anak (4,3%) mengalami defisiensi G6PD, 19 anak (9,0%) G6PD borderline. Dari suku non sumba, 10 anak mengalami defisiensi G6PD, 6 anak G6PD borderline. Tidak ada hubungan bermakna antara perbedaan jenis kelamin ( $p=0.385$ ) dan asal suku sumba atau non sumba dengan kadar G6PD ( $p=0.146$ ) ( $p>0.05$ ). (tabel 7 dan 8). Berdasar pustaka memang tidak disebutkan proporsi / prevalensi berdasar jenis kelamin, namun defisiensi G6PD akan manifes pada anak laki-laki karena kelainan ini sifatnya *x-linked*, sedangkan pada anak perempuan akan manifes pada yang homozygous <sup>(3)</sup>. Berdasar asal suku sebaran defisiensi G6PD hampir sama antara suku sumba dan non sumba, kemungkinan hal ini karena asal suku Sumba dan Non Sumba (Flores, Timor, Sabu dan Jawa) masih satu rumpun suku / ras.

Dari 19 anak defisiensi G6PD, 14 anak (6,9%) mengalami gizi kurang dan hanya 4 anak (21,1%) gizi baik. Dari kadar Hemoglobin, 8 anak defisiensi G6PD ( 44,4%) mengalami anemi, namun dari analisa regresi logistik multinominal tidak terdapat hubungan bermakna antara status gizi ( $p=0.450$ ) atau keadaan anemia dengan kadar G6PD ( $p=0.922$ ) ( $p>0.05$ ). (tabel 9 dan 10). Telah diketahui banyak faktor yang mempengaruhi status gizi dan belum ada pustaka yang mengatakan ada hubungan status gizi dengan kadar G6PD. Namun yang pasti defisiensi G6PD dianggap penyakit *sex-linked (x-linked)*. Defisiensi G6PD bila manifes akan memberi gejala anemia hemolitik (akut / kronis), namun pada penelitian ini tidak ada hubungan kadar hemoglobin (anemia) dengan dengan kadar G6PD. Hal ini karena pada sampel keadaan anemia masih banyak faktor yang berperan seperti penyakit malaria, diet, penyakit cacing dsb, ataupun karena pada umumnya individu defisiensi G6PD tidak akan manifes (hemolisis) bila tidak ada terpapar bahan exogen atau stres oksidan <sup>(6)</sup>.

Berdasar pemeriksaan kromosom, 12 anak defisiensi tanpa delesi kromosom dan hanya 1 anak yang mengalami delesi kromosom. 20 anak borderline tanpa delesi kromosom dan hanya 1 anak yang mengalami delesi kromosom. Pada anak defisiensi G6PD hanya ditemukan 1 anak (1%) perempuan mengalami delesi, juga pada G6PD borderline hanya ditemukan 1 anak (1%) laki-laki mengalami delesi, sehingga tidak terdapat hubungan bermakna ada atau tidak adanya delesi kromosom dengan kadar G6PD ( $p=0.387$  ( $p>0.05$ )) (tabel 11). Pada studi ini kami tidak melakukan pemeriksaan kromosom untuk menentukan asal mutasi *pool gene* (substitusi nukleotida (varian / tipe kelas G6PD). Sebagai perbandingan penelitian Suharti dkk di Pulau Babar, Tanimbar, Kur dan Romang di Propinsi Maluku ditemukan 3 varian yaitu Kaiping 1338 G→ A (463 arg-his), Vanua Lava 383 T→ C (128 leu-pro) dan Chatam 1003 G→ A (335 ala-thr)<sup>(9)</sup>. Studi pada suku Jawa menunjukkan asal mutasi *pool gen* berasal dari Timur Tengah (*Nucleotide substitution* (nt) 536 C→ T, tipe klas 2, asam amino 188 ser-phe) 5 kasus (31,3 %), dari Cina Selatan (nt 1376 G→ T, tipe klas 2, asam amino 22) 3 kasus (18 %), dari Thailand (nt 487 G→ T, tipe klas 3, asam amino 459 arg-leu) 2 kasus (18,7 %) (3,7,8).

7 anak asal Sumba (3,3%) mempunyai kepadatan parasit tinggi sedangkan asal suku non sumba 5 anak (2,4%). Tidak terdapat hubungan bermakna antara asal suku dengan kepadatan parasit malaria ( $p=0.658$  ( $p>0.05$ )) (tabel 13). Berdasar hasil pemeriksaan kromosom tampak kepadatan tinggi ditemukan lebih banyak pada anak tanpa delesi kromosom yaitu 17 anak (10,8%) dibanding dan hanya 2 anak (1,3%) mengalami delesi. Tidak terdapat hubungan antara ada atau tidaknya delesi kromosom dengan kepadatan parasit malaria ( $p=0.520$  ( $p>0.05$ )). (tabel 15).

Kepadatan parasit malaria menunjukkan interaksi antara plasmodium (merozoit) dan eritrosit host <sup>(18)</sup>. Sedangkan eritrosit host dengan asal suku (genetik) tidak berhubungan langsung karena juga ada lain seperti faktor kekebalan selektif alamiah, usia, riwayat penyakit malaria sebelumnya, spesies dan strain plasmodium <sup>(17)</sup>.

Hasil pemeriksaan kepadatan parasit malaria pada sediaan darah berdasar status gizi, kepadatan malaria tinggi didapatkan lebih banyak pada anak kurang gizi yaitu 9 anak (4,5%) dibanding 2 anak (1,0%) gizi baik dan 1 anak (0,5%) pada gizi lebih. Namun tidak terdapat hubungan bermakna antara status gizi kurang dengan kepadatan malaria tinggi ( $p=0.161$  ( $p>0.05$ )). (tabel 14). Keadaan gizi agaknya tidak menambah kerentanan terhadap malaria. Ada beberapa studi yang menunjukkan bahwa anak yang gizi baik justru lebih sering terjadi kejang dan malaria serebral dibanding dengan anak gizi buruk. Akan tetapi anak gizi baik dapat mengatasi malaria berat lebih cepat dibanding anak gizi buruk. Malaria berat sangat jarang ditemukan pada anak dengan marasmus atau kwashiorkor <sup>(41)</sup>.

Bila berdasar kadar hemoglobin, kepadatan tinggi hanya ditemukan pada 11 anak ( 6,1%) anemi dan 1 anak (0,6%) non anemi. Terdapat hubungan bermakna antara kadar hemoglobin dengan kepadatan parasit malaria ( $p=0.011$  ( $p<0.05$ )). (tabel 16). Malaria dapat menyebabkan anemia nutrisi, berdasar fakta yang menunjukkan bahwa parasitemia persisten atau rekuren dapat mengakibatkan terjadi anemia defisiensi besi, yang diduga terjadi melalui : 1) pada malaria fase akut terjadi penurunan absorpsi besi, 2) kadar haptoglobin yang rendah akibat hemolisis intravaskuler akan menurunkan pembentukan kompleks haptoglobin hemoglobin yang dikeluarkan dari sirkulasi oleh hepar. Keadaan ini mengakibatkan penurunan

availabilitas besi. Hemoglobin bebas keluar dalam bentuk hemoglobinuria atau hemosiderinuria. 3) terjadi imobilitas besi dari kompleks hemosoin. Penelitian Brabin 1992 di Papua New Guinea, anemia defisiensi besi banyak ditemukan di daerah endemis malaria <sup>(42)</sup>. Pada studi ini kami tidak meneliti lebih lanjut apakah anemia pada sampel karena defisiensi besi atau sebab yang lain.

Malaria positif ditemukan pada 7 anak (3,3%) defisiensi G6PD dan 2 anak (1,0%) G6PD borderline. Terdapat hubungan bermakna antara malaria positif dengan kadar G6PD ( $p=0.005$  ( $p<0.05$ )). (tabel 12). Kepadatan parasit tinggi ditemukan pada 4 anak (1,9%) defisiensi G6PD sedangkan kepadatan rendah lebih banyak yaitu 15 anak (7,1%). Terdapat hubungan bermakna kepadatan parasit malaria dengan kadar G6PD  $p=0.049$  ( $p<0.05$ ). Pada kepadatan tinggi terdapat hubungan bermakna dengan kejadian defisiensi G6PD ( $p=0.008$  ( $p<0.05$ )). Sedangkan pada borderline tidak terdapat hubungan dengan kepadatan malaria tinggi ( $p=0.960$  ( $p>0.05$ )) (tabel 17 & gambar 10). Defisiensi G6PD bersifat protektif dan cenderung selektif secara genetik di daerah endemis malaria. Studi in Vivo menunjukkan bahwa kepadatan parasitemia *P. falsifarum* cenderung rendah pada wanita defisiensi G6PD heterozygous (Gd+/Gd-) dibanding subyek normal. In vitro menunjukkan invasi *P. falsifarum* pada defisiensi G6PD adalah normal, tetapi pertumbuhan intraseluler (terutama schizogoni) terganggu. Studi Luzzato 1969 menunjukkan prevalensi defisiensi G6PD di daerah endemis malaria lebih tinggi dibanding di daerah non endemis malaria <sup>(5,18,19,37)</sup>.

Studi keuntungan defisiensi G6PD adalah kemampuan melindungi terhadap infeksi malaria khususnya falsifarum, baik pada hemi/homogyzous dan heterogygous, hal ini kemungkinan karena *micro-enviroment* untuk tumbuh kembang plasmodium

falsifarum terganggu. Diduga mekanismenya sama seperti pada penderita thalasemia, yaitu karena hilangnya kalium intra sel sehingga pertumbuhan plasmodium terganggu. Selain itu dapat juga diakibatkan plasmodium sendiri sensitif terhadap peroksida (oksidan), yang diketahui pada defisiensi G6PD kadar oksidan dalam eritrosit lebih banyak di banding antioksidan. Pada individu normal diketahui bahwa *reduced gluthatione* melindungi parasit dari kerusakan karena oksidan (2,19,37,38)

Kasus klinis malaria paling sering digunakan sebagai petunjuk pengambilan sediaan darah (SD) dan pengobatan klinis sebelum adanya hasil konfirmasi positif dari laboratorium. Jika kita ingin lebih efektif dan efisien dalam upaya pencegahan dan pemberantasan malaria, maka diperlukan suatu pedoman perawatan kesehatan masyarakat untuk penatalaksanaan malaria sampai tindak lanjut. Hubungan resistensi alamiah seperti defisiensi G6PD dalam kejadian malaria dan pengobatan serta pencegahan malaria harus dikelola dengan perhatian khusus agar tidak terjadi akibat yang defisiensi G6PD seperti anemia hemolitik yang akan memperberat penyakitnya.



## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. KESIMPULAN**

1. Proporsi defisiensi G6PD pada subyek penelitian adalah 9,3 %
2. Terdapat Hubungan defisiensi G6PD dengan kepadatan parasit malaria pada anak usia sekolah yang diteliti.

#### **SARAN**

1. Mengingat proporsi defisiensi G6PD di daerah endemis malaria cukup tinggi, sebaiknya dilakukan tes skrining lebih dahulu pada semua penderita yang di diagnosa malaria pertama kali dan lebih baik lagi bila tes skrining defisiensi G6PD dilakukan dini terhadap semua bayi baru lahir untuk kemudian tiap bayi yang positif dilakukan labeling untuk digunakan di kemudian hari.
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut yang lebih mendalam untuk mencari hubungan defisiensi G6PD dengan kepadatan parasit malaria pada lokasi yang lebih luas dan berbeda dengan pemeriksaan kuantitatif kadar enzim G6PD.
3. Perlu dilakukan penelitian kohort pada individu defisiensi G6PD guna mengetahui faktor risiko defisiensi G6PD terhadap kejadian dan kepadatan parasit malaria, dan untuk mengetahui patofisiologi hubungan defisiensi G6PD dengan kepadatan parasit malaria secara lebih pasti.

4. Dalam Penanganan malaria pada penderita defisiensi G6PD, pemberian obat-obatan anti malaria seperti kloroquin, primaquin dan sulfadoksin harus hati-hati dan perlu dipertimbangkan terapi yang tidak progresif. Disarankan bila diberikan obat anti malaria, maka dosis dikurangi dan waktu pemberian lebih lama atau diberikan obat anti malaria yang relatif kurang efek hemolitiknya.

## Daftar Pustaka

1. Lane PA., Nuss R, Ambruso DR. Hematologic disorder. In : Hay, WW. etc (eds). a Lange medical book Current Pediatric Diagnosis and Treatment. 12<sup>th</sup> edition, Colorado, USA, Prentice-Hall International inc, 1995 ; 836
2. Sack GH. Glucose-6-Phosphatase Dehydrogenase (G6PD) deficiency, in medical genetic, New York, USA, Mc Graw-hill, 1999 ; 153-54
3. Soemantri. Biomolekular pada defisiensi G-6-PD, Semarang Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP / RSUP dr Kariadi.
4. Peter G. Hasley NA, Marcuse EK, Pickering LK. Malaria. In : Reed book ; Report of the comitte on infections diseases, 23 nd edition. Elk Gtrove village, American academy of Pediatrics, 1994: 301-7
5. Segel GB. Enzymatic defects. In : Behrman RE, Kliegman RM and Jenson HB in Nelson textbook of pediatrics, 16 th edition, Philadelphia, WB Saunders Co, 2000 ; 1488 -91
6. Gunawan S. Epidemiologi malaria. Dalam : Harijanto PN (ed). Malaria. Epidemiologi, Patogenesis, manifestasi klinis dan penanganan, Jakarta, penerbit EGC, 2000 :1-16
7. Luzzatto L. G6PD Deficiency and hemolytic anemia. In : Nathan DG and Oski FA (eds) : Hematology of Infancy and Childhood Vol 1 4 th edition, Philadelphia, WB Saunders co, ; 1993 : 674 - 91
8. AG. Soemantri. Biomolecular of red cell Glucose-6-Phosphatase Dehydrogenase deficiency of Asian population. In : Wandita S, Herini ES, Surjono A. (ed) Asian Symposium in Neonatology G6PD Deficiency and related condition, Yogyakarta, August 8-9, 2000, hal 1-27
9. Suhartati, Martini T, Shirakawa T and Nishiyama K. Glucose 6 Phosphatase Dehydrogenase (G6PD) deficiency variants in isolated small islands in Eastern Indonesia. In : Wandita S, Herini ES, Surjono A. (ed). Asian Symposium in Neonatology G6PD Deficiency and related condition, Yogyakarta, August 8-9, 2000, hal 64 - 74
10. Chan TK. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency : a review. <http://www.cchi.can.hk/specialtopic/case1/case1.htm>
11. Beutler E. Lessons from the molwcular biology of G6PD deficiency. 1996. <http://www.nus.edu.sg/15hapd/1996/1996/023.pdf>
12. Tee Koon Hien. Biochemistry Glucose-6-Phosphatase dehydrogenase, Prepared on 9th of June, 1997 ([http:// www. teekoonhien@chong.karoo.co.uk.htm](http://www.teekoonhien@chong.karoo.co.uk.htm))
13. Murray R.K. Red and white blood cells. In : Murray RK, Granner D.K, Mayes P.A and Rodwell V.W (eds). a Lange medical book Harper's Biochemistry. Twenty-third edition, Toronto, Prentice-Hall International inc, 1993 : 688-92
14. Webb J. Retzinger GS. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. Journal Lab. Lines. Volume 8, May/June 2002. <http://www.med.edu/departme/pathdept/web/lablines/vol813.pdf>

15. anonim. Adaptation as a polygenic process. Pop.gen. 2001  
<http://www.nslc.wustl.edu/courses/bio4181/handouts/natural/selection-112001.pdf>
16. Carter SM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. eMedicine journal, October 10, 2002. <http://www.emedicine.com/med/topic.900.htm>
17. Navy Enviromental Health Center. Malaria prevention and control. Chapter 5 : Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. <http://www.vnh.org/malaria/chs.html>
18. Cappadoro M, Giribaldi G, O'Brien E etc. Early phagocytosis of G6PD deficient erythrocytes parasitized by plasmodium falcifarum may explain Malaria protection in G6PD deficiency. J. Blood Vol 92, No 7 (october 1), 1998 pg 2527 – 2534.
19. Shirakawa, T, Nishiyama K, Poh-San L etc. a simple and rapid mutation detection system for G6PD deficiency. In Wandita S, Herini ES, Surjono A. (ed) Asian syposium in neonatology G6PD deficiency and related condition, Yogyakarta, August 8-9, 2000, hal 33 - 43
20. Tantular IS, Iwai K, Lin K, etc. Rapid trials of a rapid test for G6PD deficiency in combination with a rapid diagnosis of malaria. Tropic medicine int health 1999, April 4 (4) 245 -50
21. Daily JP. Malaria. eMedicine Journal, October 23, 2002.  
<http://www.emedicine.com/med/topic1385.htm>
22. White NJ. The pathophysiology of malaria. In : Baker JR, Muller R eds. Advances in Parasitology, Vol 13 , Academic Press Limited, 1992 : 83 – 149
23. Wiser Mark F. Malaria. September 21, 2000.  
<http://www.tulane.edu/~wiser/protozoology/notes/malaria.html>
24. Merrell KT. Malaria. eMedicine journal, June 8, 2001.  
<http://www.emedicine.com/aaem/topic296.htm>
25. fernandez MC. Malaria. eMedicine Journal, July 25, 2002.  
<http://www.emedicine.com/emerg/topic305.htm>
26. Rotbart HA, Levin MJ. Infections ; parasitic and mycotic. In : Hay, WW. etc (eds). a Lange medicl book Current pediatric diagnosis and treatment. 12<sup>th</sup> edition, Colorado, USA, Prentice-Hall International inc, 1995 ; 1116-19
27. Collins FH, Kamau L, Ranson H & Vulule JM. Molecular entomology and prospects for malaria control. Bulletin of the World Health Organization, 2000, 78 : 1412-23.  
<http://www.who.int/bulletin/pdf/2000/issue12/Bu0869.pdf>
28. McConnel B. History of malaria. RPH Laboratory Medicine 1998 – 2000.  
<http://www.rph.wa.gov.au/labs/haem/malaria/history.html>
29. Krishna S. Clinical review : Science, medicine, and the future : malaria. British medical journal 1997 ; 315:730-2.
30. Clyde DF. Malaria. Dalam : Berhman RE, Vaughan III VC. Nelson. Ilmu Kesehatan anak edisi bahasa indonesia, alih bahasa Siregar MR, Maulany RF. Jakarta . EGC, 1992 : 328 –34

31. Becker PS, Lux SE. Hereditary spherocytosis and hereditary elliptocytosis. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D (eds). The Metabolic and molecular bases of inherited disease. Toronto Canada , McGraw-Hill inc. 1995 : 3513 – 49
32. Crandall I, Guthrie N, Sherman LW. Plasmodium falciparum : Sera of individuals living in a malaria endemic region recognize peptide motifs of the human erythrocyte anion transport protein. American J. Trop Med Hyg, 1995, 52 : 450 – 5
33. Sherman IW. Metabolism and surface transport of parasitized erythrocytes in malaria. In Ciba foundation symposium 94, London, Pitman inc; 1983:206-21
34. Sinden R. Final report no.6 : - Malaria : xanthurenic acid- a key factor for plasmodium development. WHO search - TDR home. October 1998.  
<http://www.who.int/tdr/research/finalresps/no6.htm>
35. Tanabe K, Mikkelsen RB, Wallach DFH. Transport of ions in erythrocytes infected by plasmodia. In Ciba foundation symposium 94, London, Pitman inc, 1983 : 64-73
36. Mehta PN. Malaria. eMedicine Journal, December 6, 2002.  
<http://www.emedicine.com/paed/topic1357.htm>.
37. Saunders MA, Hammer MF and Nachman MW. Nucleotide variability at G6PD and the signature of malarial selection in humans. Genetic society of America journal, 162: december 2002;1849-61. <http://eebweb.arizona.edu/faculty/nachman/saunders/saunders-96pd.pdf>
38. Friedman MJ and Trager W. The biochemistry of resistance to malaria. In : Brock TD (eds). Microorganisms from Smallpox to lyme disease. New York, WH freeman , 1990 ; 93 -106
39. Sastroasmoro S. Ismael S. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. Jakarta : Binarupa Aksara, 1995
40. Sub Direktorat Malaria DitJen P2MPL DepKes RI. Draft Penatalaksanaan kasus malaria di Indonesia . Jakarta, 2002 ; 10
41. Langi J, Harijanto PN, Richie TL. Patogenesis malaria berat. Dalam : Harijanto PN (ed). Malaria. Epidemiologi, Patogenesis, manifestasi klinis dan penanganan, Jakarta, penerbit EGC, 2000 : 118 – 27
42. Susanto JC. Anemia defisiensi besi. Sub Bagian Gizi Anak FK UNDIP/RS dr Kariadi Semarang, 1998